

**Die Metomidat-Narkose des Hundes,
unter Berücksichtigung unterschiedlicher
Prämedikationen**

Dietrich Franczuszki

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Tierklinik
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Schebitz

Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof.Dr.R.Fritsch

Die Metomidat-Narkose des Hundes, unter
Berücksichtigung unterschiedlicher Prämedikationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität
M ü n c h e n

v o n

Dietrich Franczuszki

a u s

Temeschburg

München 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent: Prof. Dr. R. Fritsch
Korreferent: Prof. Dr. M. Rüsse

Tag der Promotion: 28. Juli 1978



Druck: Dissertationsdruck Novotny jr., 8135 Söcking/Starnberg

Meinen Eltern

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
<u>Einleitung</u>	3
<u>Schrifttum</u>	6
1. Methadon; Chemie, Pharmakologie, Ausscheidung, Klinische Anwendung	6
2. Propionyl-Promazin; Chemie, Pharmakologie, Ausscheidung, Klinische Anwendung	8
3. Hypnorm ^R ; Chemie, Pharmakologie, Ausscheidung, Klinische Anwendung	16
4. Thalamonal ^R ; Chemie, Pharmakologie, Ausscheidung, Klinische Anwendung	21
5. Metomidat; Chemie, Pharmakologie, Ausscheidung, Klinische Anwendung	29
<u>Eigene Untersuchungen</u>	45
1. Zielsetzung	45
2. Material	45
3. Methodik	46
4. Vorversuche mit Metomidat in alleiniger Anwendung bzw. mit Atropin als vagolytischer Prämedikation	48

	Seite
5. Zusammenfassung der Vorversuche	54
6. Hauptversuche	54
7. Versuche mit Metomidat als Narkotikum und Hypnorm ^R als Prämedikation	54
8. Versuche mit Metomidat als Narkotikum und Propionyl-Promazin als Prämedikation	65
9. Versuche mit Metomidat als Narkotikum und Thalamonal ^R als Prämedikation	75
10. Ergebnisse der Versuchsreihen	84
<u>Klinische Untersuchungen</u>	85
Diskussion	89
Zusammenfassung	94
Summary	97
Literaturverzeichnis	100

E I N L E I T U N G

In der heutigen Kleintierpraxis ist die Narkose des Hundes ein sehr häufig durchgeführter Eingriff.

Die gebräuchlichsten Hundenarkosen sind:

- I. Inhalationsnarkose mit Äther, Halothan oder Methoxyfluorane
- II. Injektionsnarkose
 1. Barbituratnarkose
 2. Neuroleptanalgesie (NLA)
 3. Ketamin-Neurolept-Anästhesie

Im einzelnen gilt hierzu das Folgende:

Zu I. Die Inhalationsnarkose bietet zwar die größte Sicherheitsbreite ist jedoch an eine gewisse apparative Ausstattung gebunden. In vielen tierärztlichen Praxen ist auch heute noch kein entsprechendes Gerät vorhanden. Oft fehlen spezialisierte Kenntnisse in der Anästhesiologie. Außerdem wäre der Einsatz bei kleineren Eingriffen viel zu aufwendig.

Zu II. Für die Injektionsnarkose ergeben sich sowohl hinsichtlich der verwendeten Pharmaka, als auch der Applikationsart unterschiedliche Möglichkeiten.

1. Barbituratnarkose

Die klassischen und neuen Barbiturate bieten in ihrer i.v. Anwendung gute Möglichkeiten, ein für operative Eingriffe genügend tiefes Narkosestadium zu erreichen. Die Barbituratnarkose garantiert zwar eine

längere Narkosedauer, ist jedoch nicht steuerbar und wirkt depressiv auf Kreislauf und Atmung (TAEGER 1967). Da die Barbituratnarkose bei Risikopatienten, insbesondere bei Patienten mit Leberschäden, nicht erfolgen sollte, zieht man heute in den meisten Fällen die Neuroleptanalgesie vor.

2. Neuroleptanalgesie

Mit der Neuroleptanalgesie wird durch einfache Applikation (i.m.) ein Zustand des Patienten erreicht der auch große Eingriffe wie z.B. die Knochenchirurgie, ermöglicht. Die Neuroleptanalgesie basiert auf der Kombination eines Neuroleptikums (Phenothiazinderivate, Butyrophenone) und eines Morphinderivates (Fentanyl, Methadon).

Daß dabei die morphinähnliche Substanz eine atemdepressive Wirkung zeigt, hat die Suche nach anderen Substanzen ohne solche Nebenwirkungen berechtigt.

Allerdings ist bei Risikopatienten die NLA als nicht steuerbare Narkose, mit deutlichen Nebenwirkungen, weniger geeignet.

3. Ketamin Neurolept-Anästhesie

Als Nachteile der Ketamin Neurolept-Anästhesie wurden von MÜLLER (1976) folgende Angaben angeführt:

- Die Verwendung dreier verschiedener Pharmaka und damit verbundene höhere Kosten (Dia-

zepam 0,6 mg/kg KGW, 1 mg Xylazin/kg KGW und 10-20 mg Ketamin/kg KGW).

- Die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung der Atmung.
- Schmerzhaftigkeit bei der Ketamininjektion
- Kontraindiziert bei Patienten mit hohem Blutdruck.

Als Vorteile gelten:

- Eine im allgemeinen tiefere Analgesie als bei der klassischen NLA
- Ausgeprägte Muskelrelaxation im Toleranzstadium
- Vorhandensein der Schutzreflexe
- Nichtauftreten einer Hyperakusie

In der vorliegenden Arbeit soll das Hypnotikum Metomidat (Hypnodil^R) zusammen mit den Mischpräparaten Fluanison-Fentanyl (Hypnorm^R), Propionyl-Promazin (Combelen^R)-Methadon (Polamivet^R) und Dehydrobenzperidol-Fentanyl (Thalamonal^R) als Prämedikation, auf seine Tauglichkeit in der klinischen Praxis, Dosierungsbreite und Nebenerscheinungen in der Narkose des Hundes untersucht werden.

Gleichzeitig läuft eine Arbeit im experimentellen Labor, die die Einwirkung der Metomidat-Narkose des Hundes auf die Kreislauf und Atemparameter überprüft. Deshalb wird in dieser Arbeit nur auf die klinischen Parameter eingegangen.

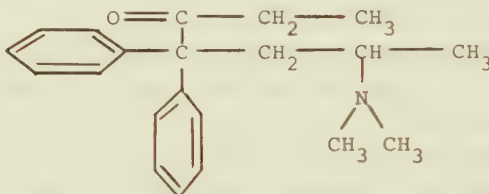
S C H R I F T T U M

1. Methadon (Polamivet^R)

a) Chemie

Polamivet^R (Hoechst) ist ein speziell für die Veterinärmedizin hergestelltes Präparat. Es enthält im Milliliter 2,5 mg 1-Methadon und 0,125 mg der atropinähnlich wirkenden Substanz Diphenylpiperidinoethylacetamidhydrochlorid (Hoechst 9980).

1-Methadon: 2-dimethylamino-4, 4-diphenyl-heptanon-(5)-hydrochlorid



b) Pharmakologie

Das Methadon (Polamidon^R-Hoechst) wurde 1941 entwickelt und 1949 durch Berge und Müller in die Tiermedizin eingeführt. Seine Wirkung ist im Prinzip die des Morphins, doch ist die analgetische Wirkung 4fach stärker (BENZER et al 1977). Wirksam ist nur das lindsdrehende Isomer.

Morphine wirken direkt auf die Großhirnrinde. Dadurch wird die Reizschwelle für Schmerzreize erhöht und so werden Schmerzreflexe unterdrückt. Morphine bewirken an der Medulla oblongata eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums. Der sogenannte Hering-Kratschmer'sche Atemreflex, ein Hemmreflex, der bei einer gewissen Dehnung der Lunge die Inspirationsphase abkürzt, wird nicht nur unter-

drückt, sondern verstärkt. Beim Methadon hingegen ist die Dämpfung der Atmung nicht so ausgeprägt. Die atropinähnlich wirkende Substanz im Polamivet^R hat auf den Hemmreflex keinen Einfluß (RUOF 1950) allerdings auf die parasympathikomimetische Wirkung, die beim Polamivet dann geringer ist als beim Polamidon.

Methadon wirkt spasmolytisch auf die glatte Muskulatur, beim Hund auch auf die quergestreifte Muskulatur. Dadurch kommt es zu einer besseren Muskelentspannung als beim Morphin (WESTHUES-FRITSCH 1961). Die Wirkung des Methadons kann durch Morphinantagonisten (Levallorphan, Nalorphin, Naloxone) aufgehoben werden.

c) Ausscheidung

Methadon wird zum größten Teil in der Leber abgebaut und dann über Niere und Darm ausgeschieden. (Zit. WESTHUES-FRITSCH 1961). Nach 12 Stunden ist im Körper kein Methadon mehr nachzuweisen.

d) Klinische Anwendung

In der Tiermedizin kommt Methadon bei Hund und Pferd zur Anwendung.

Bei Wiederkäuern, beim Schwein und der Katze ist die therapeutische Dosierungsspanne für Morphine sehr klein und individuell verschieden (VÖLKER 1952). Hier kommt es schnell zu Krämpfen und starker Überregung, deshalb wird es bei diesen Tieren nicht verwendet.

Beim Hund kann Methadon als Narkoseprämedikation und zur Neuroleptanalgesie (NLA) Verwendung finden. Die Dosierung beträgt im ersten Fall 0,1 - 0,2 ml/kg KGW

i.m. im zweiten Fall 0,3 - 0,5 ml i.v. oder i.m. Intravenös soll Methadon sehr langsam verabreicht werden. Bei manchen nervösen Rassen ist die Wirkung nicht immer sicher.

Bei Pferden kann Methadon allein zur Beruhigung und Schmerzdämpfung dienen. Es werden in der Regel 2 ml/50 kg KGW i.v. gegeben und zwar kombiniert mit Combelen. Nach der Injektion sind kurzdauernde leichte Erregungserscheinungen möglich (WESTHUES-FRITSCH 1961).

e) Kontraindikationen

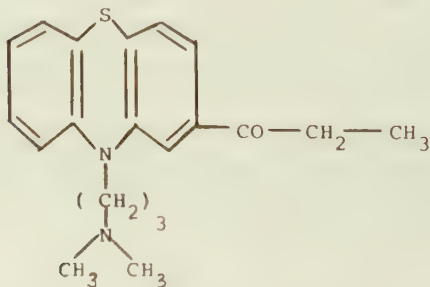
Methadon durchdringt die Plazentarschranke und kann durch die atemdepressive Wirkung bei Foeten eine Hypoventilation und sogar Atemstillstand hervorrufen (WESTHUES-FRITSCH 1961).

2. Propionyl-Promazin (Combelen^R- Bayer)

a) Chemie

Combelen^R (Bayer) ist das Phosphat des Propionyl-Promazins, das in 1 %iger Lösung als spezielles Neuroleptikum für die Tiermedizin in den Handel gebracht wurde.

Combelen : N-(3-Dimethylamino)-3 propionyl-phenthiazin



b) Pharmakologie

Wie alle Phenothiazinabkömmlinge zählt auch Combelen als Neuroleptikum zu den Major-Tranquilizers. Es wirkt sympathikolytisch; damit verbunden ist eine adrenolytische Wirkung. Combelen wirkt dazu schwach parasymphatikolytisch (Sekretionsverminderung in Bronchien und Speicheldrüsen). Ausgeprägt ist seine zentral antiemetische Wirkung (WESTHUES-FRITSCH 1961).

Bereits bei kleineren Dosen wird das Stammhirn gehemmt und blockiert, sowie die periphere Reflexerregbarkeit gesenkt. Durch die sympathikolytische Wirkung (Gefäßdilatation mit Stabilisierung auf einen bestimmten Tonus) kann es zur orthostatischen Versackung des Blutes und dabei zur Blutdrucksenkung kommen (WIRTH et al. 1959). Bei Tieren die in Streckstellung so weit hochgehoben wurden, daß die Pfoten der Hinterextremität gerade noch den Boden berührten, konnte in den meisten Fällen eine Blutdruckerhöhung gemessen werden (Vergleich mit Hunden in Bauchlage). Unter Einfluß von Combelen 0,05mg/kg KGW i.v. wurde eine Senkung des Blutdruckes um 20 mm Hg beobachtet. (Der Blutdruck wurde an der A. tibialis ant. nach RIVA-ROCCI bestimmt).

VOSS (1959) konnte dagegen keine klinisch nachweisbaren Kreislaufabweichungen bei Hunden beobachten, auch nicht bei alten, herzinsuffizienten Tieren. Die Dosierung betrug 0,05 mg/kg KGW sowohl i.v. als auch i.m. Nach BOHN (1974) soll Propionyl-Promazin auch die Blutgerinnung beeinflussen.

Propionyl-Promazin hat eine dämpfende Wirkung auf die Thermoregulation, dies hat eine Thermolabilität

des Patienten zur Folge (FRITSCH 1964).

c) Ausscheidung

Propionyl-Promazin wird durch die Leber abgebaut und fast völlig über die Nieren ausgeschieden (Zit. van ZUYLEN 1965). Durch Leber- oder Nierenschäden wird dementsprechend die Ausscheidung verzögert und so kann sich die Wirkung über mehrere Tage hin ausdehnen.

d) Klinische Anwendung

Humanmedizin

Neuroleptika fanden zurerst als sogenannte "Cocktails litiques" in der Humanmedizin ihre Anwendung. Es traten jedoch dabei gelegentlich Nebenwirkungen auf wie: Tachykardie, lokale Unverträglichkeit, Photosensibilität, Allergien, metabolische Azidose und Krampfneigung (WAGENSOMMER 1963).

Aus diesen Gründen wurde das Propionyl-Promazin durch schwächer wirkende Neuroleptika wie z.B. das Dehydrobenzperidol ersetzt.

Tiermedizin

In der Tiermedizin hat sich Propionyl-Promazin gut bewährt.

1. Es kann allein zur Anwendung kommen, um Tiere allgemein zu beruhigen. Z.B. gegen das Ferkelfressen der Mutterschweine oder bei kleineren Eingriffen wie z.B. zur Beseitigung von Fremdkörpern in Rachen und Schlund.
2. Das Absinken der Körpertemperatur bewirkt eine Umsatzminderung die zusammen mit der Dämpfung und Stabilisierung des Vegetativums eine Ver-

stärkung der Narkose meist ohne Exzitation ermöglicht.

3. Propionyl-Promazin kann bei allen Haussäugetieren und Zootieren eingesetzt werden.
4. Als Nachteil ist die Gefahr der irreversiblen Unterkühlung, bei kleinen Tieren oder niedrigen Temperaturen, anzuführen.

Pferd

Beim Pferd finden 0,75 - 1,25 ml/100 kg KGW zu einer deutlichen Sedation. Bei alleiniger Gabe kann es zu Aufregungserscheinungen kommen, deshalb wird empfohlen, es zusammen mit Methadon zu verabreichen (WESTHUES-FRITSCH 1961). Die Dosierung richtet sich nach Gewicht, Alter und Zustand des Patienten, sie beträgt maximal 5 ml Propionyl-Promazin und 20 ml Methadon (SCHEBITZ und TRONCKE 1964).

Rind

Beim Rind wird Propionyl-Promazin zur Sedation, besonders in den Fällen, wo Xylazin kontraindiziert ist, verwendet. Die Dosis beträgt bei Kühen 8-10 ml, bei Stieren bis zu 20 ml (i.v. oder i.m.).

Schwein

Beim Ferkelfressen der Mutterschweine werden die folgenden Dosierungen angegeben: 0,2 - 0,3 ml je 10 kg KGW i.v. Zur Prämedikation beim Schwein können nach TEUSCHER et al. (1958) einheitlich 0,2 ml Propionyl-Promazin /10 kg KGW i.v. injiziert werden. 1 - 2 Minuten später gibt man ein Narkotikum, ebenfalls i.v. Bei i.m. Prämedikation mit Propionyl-Promazin soll

das Narkotikum erst 10 Minuten später injiziert werden.

Hund

Beim Hund genügen zur Sedation 0,02 - 0,03 mg/kg KGW. Nach 10 Minuten tritt deutliche Beruhigung und Schlaf ein. Methadon kann gleichzeitig mit Propionyl-Promazin in einer Mischspritze appliziert werden, oder 10 - 15 Minuten nach der Propionyl-Promazingabe. Im letzteren Fall ist die Wirkung ausgeprägter (FRITSCH 1964). Propionyl-Promazin kann beim Hund sowohl i.m. als auch i.v. verabreicht werden.

Katze

Bei der Katze gibt man zur Prämedikation von Inhalations- und Injektionsnarkosen 1 mg/kg KGW i.m. 15 - 30 Minuten vor der Narkoseeinleitung (FRITSCH 1964).

Kleine Wiederkäuer

Bei kleinen Wiederkäuern gibt man zur Sedation oder Narkoseprämedikation 1 - 4 ml je Tier (50kg) i.m. oder i.v. (WESTHUES-FRITSCH 1961).

e) Kontraindikationen

Durch die schon beschriebene Unterbindung der Selbststeuerung des Kreislaufes, ist bei kreislaufkranken und anämischen Patienten Vorsicht geboten. Nicht zu vergessen ist, daß durch die Adrenalinumkehr nur Sympathikomimetika der Nor-Adrenalingruppe wirksam sind.

Durch die Art der Ausscheidung ist Propionyl-Promazin, wegen verlängerter Wirkung bei Leber- und

Nierenschäden nicht zu empfehlen. Da die Gefahr von Nierenschäden bei Hunden über 10 Jahren sehr groß ist, sollte Propionyl-Promazin nicht gegeben werden.

Bei manchen Pferden und Hunden kann es zu inversen Reaktionen mit Unruhe und Exzitationerscheinungen kommen, die mit starken Kreislaufschwankungen verbunden sind. Dagegen hilft die gleichzeitige Verabreichung eines Analgetikums (FRITSCH 1964).

Propionyl-Promazin-Methadon beim Hund

a) Anwendung

Die Verwendung einer Kombination beider Mittel hat den Vorteil einer Wirkungsverstärkung bei niedriger Dosierung (WURSTER 1969). Beim Hund kann die Wirkung noch einmal dadurch erhöht werden, daß die Kombination der Mittel nicht in einer Mischspritze, sondern fraktioniert gegeben wird. Zur Neuroleptanalgesie werden durchschnittlich 0,02 ml Propionyl-Promazin und 0,2 - 0,4 ml Methadon per kg KGW injiziert. Die Hälfte der oben angegebenen Dosis wird zur Sedation verabreicht und mit Lokalanästhesie ergänzt. Hierbei hat sich die Epiduralanästhesie bei Eingriffen an den Hinterextremitäten, Blase, Rektum etc. als sehr gut erwiesen.

Die Dosierung ist selbstverständlich immer abhängig vom Alter und Zustand des Patienten; die angegebenen Mengen beziehen sich auf organisch gesunde, nicht toxisch geschädigte oder im Schock befindliche Patienten.

Während des Dämmer Schlafes reagieren die Hunde oft auf laute Geräusche durch Hochschrecken (Hyperakusie).

b) Organbeeinflussung

Nieren

Van ZUYLEN (1965) stellte fest, daß der Harnstoff-Stickstoff-Wert vom dritten bis sechsten postnarkotischen Tag um 10 mg % stieg.

Diese Erhöhung dürfte extrarenal bedingt sein, einmal durch den erhöhten Abbau von körpereigenem Eiweiß, hervorgerufen durch Hunger. Zum anderen steigt der Harnstoff-Stickstoff-Wert im Serum durch Flüssigkeitsentzug und vermehrte Ammoniakbildung in der Leber. Diese Vorgänge werden durch Begünstigung der Rückresorption von Harnstoff durch morphinähnliche Präparate ausgelöst.

Die PAH-Clearance stieg um 8,1 %, die glomeruläre Filtration um 9,8 %. Der Anstieg der glomerulären Filtration wird durch eine Erhöhung des Filtrationsdruckes in der Bowman'schen Kapsel hervorgerufen, der durch Senkung des colloid-osmotischen Druckes im Blutplasma ansteigt. Diese Verhältnisse werden durch die Veränderungen im Blutbild beeinflusst.

Blutbild

Nach (FOUAD 1963) zeigte sich eine halbe Stunde postinjektionem eine Verminderung der Erythrozyten um 2 Millionen. Danach folgte ein langsamer, gleichmäßiger Anstieg und nach 24 Stunden blieb der Wert um 0,5 Millionen unter dem Normalwert. Eine halbe Stunde postinjektionem sank auch der Haemoglobinge-

halt um 25%, stieg dann wieder an und lag 24 Stunden später ebenfalls noch unter der Norm.

Der Hämatokritwert vermindert sich um 11 % (0,5 Stunden post injektionem) und blieb nach 24 Stunden noch 5 % unter dem Normalwert. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war 0,5 Stunden und 2 Stunden post injektionem wesentlich beschleunigt. Eine Erklärung wäre die durch Propionyl-Promazin verursachte Blutdrucksenkung. Somit kommt es zum Einwandern extrazellulärer Flüssigkeit vom interstitiellen Bindegewebe in den intravaskulären Raum und damit zu einer Blutverdünnung.

Kreislauf und Atmung

Nach WURSTER 1969 wurde bei der NLA mit Propionyl-Promazin und Methadon ein stetiger Blutdruckabfall gemessen, der nach 20 Minuten 28% vom Ausgangswert betrug.

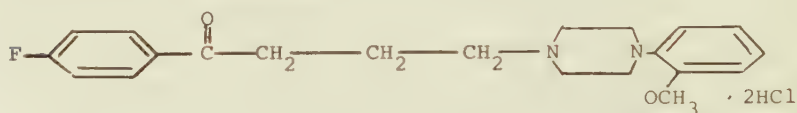
Die Pulsfrequenz stieg während dieser Zeit teilweise auf das Doppelte an, blieb aber ziemlich gleichmäßig.

Die NLA mit Propionyl-Promazin und Methadon bewirkt einen Abfall des Atemminutvolumens (59,3 % des AMV wurden nach 115 Minuten erreicht). Gleichlaufend damit war die Abnahme der Atemfrequenz, deren tiefster Wert (52,3 % vom Ausgangswert) zeitlich mit dem der Ventilationsgröße zusammenfiel. Nach WURSTER ist die Atmung wahrscheinlich durch die Reduzierung des Stoffwechsels, verbunden mit Temperaturabfall ($1,8^{\circ}\text{C}$), beeinflusst.

3. Hypnorm

a) Chemie

Hypnorm^R (JANSEN) ist ein Kombinationspräparat, das das Neuroleptikum Fluanison (R 2028) und das Analgetikum Fentanyl enthält. 1 ml enthält: 10 mg Fluanison = 4 - Fluoro-4 (2-methoxyl)-phenyl-piperazino butyrophenon



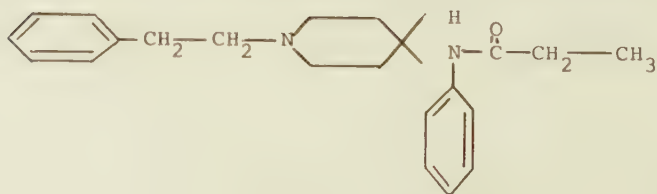
nebst 0,315 mg Phentanyl-dihydrogencitrat (R 4263)
= 1 : N-2-Phenäthyl-4-N-propionyl-anilino-piperi-
din-dihydrogencitrat = 0,2 mg Phentanyl Base.

b) Pharmakologie

Fluanison (Synonym: Haloanisione) ist ein Butyrophe-
nonderivat und pharmakologisch ein Neuroleptikum.

Fluanison potenziert Analgetika, Barbiturate und
Hypnotika. Fluanison hat die typischen Eigenschaften
der Neuroleptika wie: Muskelrelaxation, Antagonisie-
rung der Eigenschaften starker Analgetika (Breachreiz,
respiratorische und kardiovaskuläre Depression).
Außerdem potenziert Fluanison den analgetischen Effekt
von Fentanyl (HALLSTRÖM 1966).

Fentanyl ist ein morphinähnlicher Piperidinkörper mit
folgender Formel: 1:N-2-Phenyläthyl-4-N-propionyl-ani-
lino-piperidin 1 ml Fentanyl enthält 0,0785 mg Fenta-



nylcitrat, was einer wirksamen Menge von 0,05 mg Fentanyl entspricht.

Fentanyl ist das stärkste bisher bekannte Analgetikum; es wirkt 400 mal stärker als Morphinum (JANSSEN et al. 1963)

Fentanyl hat einen sehr raschen Wirkungseintritt, während die Wirkungsdauer kurz ist. Im übrigen zeigt Fentanyl die typisch morphinähnlichen Eigenschaften wie

- Atemdepression
- Somnolenz
- Unterdrückung des Hustenreflexes
- Vagotone Symptome
- Beeinflußbarkeit durch Antidote (Levallorphan, Nalorphin, Naloxone)

c) Klinische Anwendung

Das Präparat Hypnorm^R kommt in der Tiermedizin bei Hunden, Hasen (Zwerghasen), Meerschweinchen, Igel und kleinen Labortieren (Nager) zur Anwendung.

Anwendungsgebiete:

- NLA bei chirurgischen Eingriffen (unter Vorbehalt den Kaiserschnitt einbegriffen)
- Immobilisierung und Sedation für diagnostische Maßnahmen
- Prämedikation zur Allgemeinanästhesie.

Dosierung

Neuroleptanalgesie	Hunde und Kaninchen	0,5 ml/kg KGW
	Meerschweinchen	0,5 ml/Tier
	Igel	0,1-0,2 ml/ 100g KGW

Falls die Tiefe der erzielten NLA unzureichend ist, kann die Gabe von Hypnorm 1/4 Stunde später ganz oder teilweise wiederholt werden. Alten Tieren sollte die halbe Dosis verabreicht werden.

Die individuelle oder rassebedingte Empfindlichkeit bei Hunden kann stark variieren, deshalb:

Boxer	3/4	Dosis
Kurzschnauzige Hunde	3/4	Dosis
Rottweiler	3/4	Dosis
Pinscher	5/4	Dosis
Zwergpudel	1/2	Dosis
Windhunde	1/2 - 3/4	Dosis

Zur Sedation wird die Hälfte der Neuroleptanalgetika-Dosis gegeben (JANSSEN PHARM. 1973).

Nach HOHNE 1976 sollte man beim Hund ca. 15 Minuten vor der Hypnormgabe 0,1 mg Atropin/kg KGW s.c. verabreichen. Dadurch kann die sonst häufig beobachtete Defäkation und eine störende Sialorrhoe unterbunden werden.

HALLSTROM (1966) empfiehlt ebenfalls Atropin um eine Bradykardie zu umgehen.

Nach HOHNE (1976) sollte man nur in Ausnahmefällen, wie beim Zwergpudel und alten, kachektischen bzw. auch sehr fetten Tieren mit der Dosierung unter 0,5 ml/kg KGW gehen. Er konnte selbst bei versuchsweiser Erhöhung der Dosis auf ca. 0,7 ml/kg KGW keine Zwischenfälle beobachten. Bei s.c. Injektion tritt die Wirkung auch bei größeren Mengen (10 %), langsamer ein. Die kardiovaskuläre Stabilität der Patienten wurde als besonders angenehm empfunden.

Die Wirkung tritt etwa 8 - 15 Minuten nach der i.m. Applikation ein. Die Wirkungsdauer des Anästhesiestadiums beträgt 40 - 60 Minuten. An der Applikationsstelle treten keine Reaktionen auf.

HALLSTROM (1966) nahm 121 Anästhesien bei 71 Rüden und 46 Hündinnen im Alter von 3 Monaten bis 14 Jahren vor:

Die Ein- und Aufwachphasen verliefen bei allen Tieren ruhig und ohne Exzitationen oder Konvulsionen. Ca. 50 % der Hunde defäkierten sofort nach der Injektion. In einem Fall kam es zu einem örtlichen Tränenfluß und Salivation. Die Atemfrequenz war in den meisten Fällen normal. Bei 2 Tieren kam es jedoch zu einem Atemstillstand, der mit Nalorphin behoben werden konnte. Prae oder postoperatives Erbrechen trat nicht auf.

Kreislaufmäßig gab es während der Narkose in der Einschlaf- und Aufwachphase keine großen Schwankungen. Nach MARSBOOM et al. (1964) ist Hypnorm^R wegen Gefährdung des Foetus bei Sectio caesarea kontraindiziert. Nach HOHNE (1976) gab es jedoch selbst bei durch Kaiserschnitt entwickelten Welpen keine Zyanose oder Asphyxie.

In Asphyxiefällen soll man den Welpen per viam umbilicalem, Nalorphin verabreichen.

MARSBOOM et al. (1964) bemerkte außerdem gelegentlich bei mit Hypnorm^R narkotisierten Tieren: Nystagmus, Strabismus und ab und zu eine Injektion der Skleralgefäße. Manche Tiere zeigten eine leichte Photophobie am Ende der Anästhesie. Die Aufwachphase beträgt 2 - 10 Stunden. Postoperative Komplikationen, welche der Narkose angerechnet werden könnten, wurden

nicht bemerkt. Der Einfluß von Fentanyl und Fluanison auf die Körpertemperatur ist nach Aussage dieser Autoren nicht bemerkenswert.

Anwendung bei anderen Tierarten

Zwerghasen

Nach HOHNE (1976) war in 7 Fällen die Narkose mit Hypnorm gut, in einem Fall unzureichend und bei drei Fällen ausreichend. Im Bedarfsfall kann jederzeit zur Verlängerung der NLA nachdosiert werden (1/3 - 1/2 Dosis).

In etwa 30 % der Fälle trat eine leichte Atemdepression ein, die jedoch nicht störend wirkte.

Die Dosis beträgt 0,5 ml/kg KGW.

GREEN (1975) empfiehlt eine gleichzeitige i.m. Verabreichung von 5 mg Diazepam/kg KGW und 0,3 ml/kg KGW Hypnorm.

Meerschweinchen

HOHNE (1976) empfiehlt eine Dosis von 0,7 ml/Tier, insbesondere bei schwereren Tieren.

In sieben Fällen war die NLA mit Hypnorm ausreichend bis sehr gut, in einem Fall war die Narkose unzureichend.

Nach GREEN (1975) ist die gleichzeitige Verabreichung von 2,5 mg Diazepam/kg KGW i.p. und 1 ml/kg KGW Hypnorm i.m., bei chirurgischen Eingriffen, sicher und voll ausreichend.

Igel

HOHNE (1976) konnte in drei Fällen eine ausreichende Immobilisierung erreichen. Die Dosis beträgt 0,1 - 0,2 ml/100 g KGW.

d) Ausscheidung

Fentanyl wird durch oxydative Dealkylierung zu Norfentanyl umgewandelt, das durch Hydrolyse letztlich zu 4-anilino-piperidin und Propionsäure abgebaut wird. Der Abbau wird in der Leber durch Oxydasen enzymatisch beschleunigt. Höchstens 10 % des Fentanyls werden über die Nieren ausgeschieden (JANSSEN 1964).

Fluanison ist eines der am längsten wirksamen Neuroleptika. Es ist nicht toxisch. Fluanison wird in der Leber abgebaut. Bei Leberinsuffizienz wird der Abbau des Neuroleptikums verzögert und der Nachschlaf ist verlängert.

e) Kontraindikationen

Hypnorm^R sollte beim Kaiserschnitt, wegen der atemdepressiven Wirkung von Fentanyl, wenn möglich vermieden werden.

Bei Organschäden (Leber, Niere) sollte ein schwächer wirkendes Neuroleptanalgetikum zum Einsatz kommen.

f) Antidot

Als Antidot sind alle Morphinantagonisten wirksam.

4. Thalamonal^R (JANSSEN)

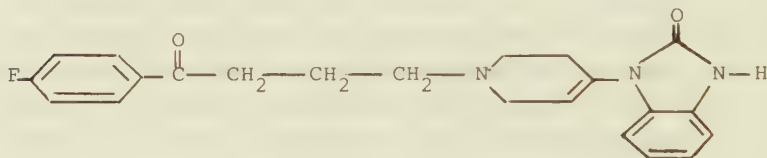
a) Chemie

Thalamonal ist ein Kombinationspräparat, in dem Fentanyl und Dehydrobenzperidol im Verhältnis 1 : 50 vorliegen. Dieses Präparat ist ein Neuroleptanalgetikum bestehend aus dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol und dem Analgetikum Fentanyl.

Die Pharmakologie des Fentanyls wurde bei Hypnorm besprochen (siehe S. 16) 10 ml Thalamonal^R enthalten 25 mg DBP und 0,5 mg Fentanyl.

Dehydrobenzperidol (DBP)

1-3-(4-Fluor-benzoyl)propyl-4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)-1,2,3,6-tetrahydropyridin



1 ml Lösung enthält 2,5 mg DBP.

b) Pharmakologie

DBP ist ein Butyrophenonderivat. 1958 begann JANSSEN mit der Synthese der Butyrophenone, zu denen noch das Haloperidol, Methylperidol und das Haloanison zählen.

Nach de CASTRO und MUNDELEER (1962) sind für die Butyrophenone folgende Eigenschaften charakteristisch:

- Geringe organische Toxizität
- Dämpfung des retikulären Systems
- Aufhebung bedingter Reflexe, demzufolge Ataxie und Inkoordination
- keinerlei Wirkung auf das Atemzentrum
- antiemetische Wirksamkeit
- Schockprotektion
- Potenzierung von Anaesthetika

DBP hat die kürzeste Wirkung aller Butyrophenone, dies betrifft sowohl den Wirkungseintritt wie die Wirkungsdauer. Da extrapyramidale Symptome häufiger bei langwirkenden Neuroleptika auftreten, wird im klinischen Gebrauch das DBP vorgezogen.

c) Ausscheidung

Nach JANSSEN (1964) erfolgt der Abbau des DBP durch hydrolytische Spaltung in das Parafluorobutyrophenonderivat. Diese Verbindung ist ein schwach wirkendes Neuroleptikum, das zu einem tertiären Alkohol reduziert wird, der zum Piperidinol durch Oxydation abgebaut wird.

Vom ungespalteten DBP werden nicht mehr als 10 % mit dem Harn ausgeschieden.

d) Organbeeinflussung

Nach MARSBOOM und MORTELMANS (1963) besitzen die Neuroleptika die Fähigkeit, der atemdepressiven Wirkung morphinähnlicher Analgetika entgegenzuwirken. SCHAFFER und Mitarbeiter (1969) fanden bei Hunden als frühestes Zeichen der Wirkung des DBP eine Zunahme der effektiven Lungenventilation. Weiterhin wurde eine starke Zunahme der peripheren Durchblutung, eine mäßige Zunahme des Herz-Zeit-Volumens und der Herzfrequenz und eine geringe Abnahme der arteriellen Druckamplitude gemessen.

Nach SZANTO und SZABO (1968) erhöht DBP die pathologische Irritabilität der Herzmuskulatur, was im Falle von Kammerextrasystolen, Kammerflimmern hervorgerufen kann.

WAGENSOMMER (1963) berichtet, daß bei Neuroleptika der Butyrophenonreihe im Gegensatz zu Vertretern

anderer Tranquilizer keine allergischen Reaktionen beobachtet werden.

e) Einfluß auf Kreislauf und Leberfunktion

Die Thalamonal-NLA zeichnet sich durch stabile Kreislaufverhältnisse aus.

GRABOW und L'ALLEMAND (1966) halten diese NLA für indiziert bei Fällen wo eine erhebliche Funktionsminderung des Myokards besteht.

SCHMIDT (1966) sah bei reiner NLA eine leichte Steigerung der Kreislaufleistung und des arteriellen Mitteldruckes. Bei Verwendung von N_2O oder Halothan beobachtete man eine Verminderung.

Blutgasanalytische Untersuchungen

LAWIN et al. (1965) konnte die meist nach Allgemeinanästhesien auftretende alveoläre Hypoventilation in der NLA nicht nachweisen.

GEMPERLE und GRÜNNINGER (1964) stellten in der postoperativen Phase nach NLA eine höhere O_2 Sättigung fest als z.B. nach Halothannarkosen.

TORNETTA und BOGER (1964) konnten bei 13 verschiedenen Leberfunktionsprüfungen (alle Enzym- und Serumtests) keine Anzeichen einer Änderung der Leberfunktion feststellen.

VOGEL (1965) berichtet über Dauerbehandlungen, die ohne organische Schädigungen oder Störungen vertragen wurden.

f) Klinische Anwendung von Thalamonal^R

Unter dem Präparat Thalamonal^R versteht man die NLA Typ II.; die NLA Typ I. besteht aus der Kombination zwischen dem Neuroleptikum Haloperidol und dem Analgetikum Phenopiridin.

1. Humanmedizin

Übereinstimmend werden die Vorzüge von Thalamonal^R von einer Reihe Autoren wie folgt angegeben:

- geringe allgemeine Toxizität
- stabile Herz-Kreislaufverhältnisse
- großer Sicherheitsbereich
- Schutzwirkung gegen den traumatischen und neurogenen Schock
- vorliegen absolut zuverlässiger Antidote
- lokal gut verträglich
- schnelle Wiederherstellung des Patienten nach der Anaesthesie
- starke antiemetische Wirkung

(de CASTRO und MUNDELEER (1962), ALDER (1961),
CORSSSEN (1966), HENSCHER (1964), KREUSCHER (1966).

Anwendungsgebiete:

A Prämedikation

- a) Erwachsene je nach Erfordernis 1 - 3 ml i.m.,
bei Bedarf 1 ml nachdosieren.
- b) Kinder; hier wurde eine Tabelle je nach Gewicht aufgestellt die beachtet werden muß.
- c) Risikopatienten im allgemeinen 1 ml i.m. ungefähr eine 1/2 Stunde vor OP-Beginn

B Diagnostische Eingriffe

Zur Vorbereitung der Patienten auf den diagnostischen Eingriff, z.B. Angiographien, Bronchographien etc. können die zur Prämedikation empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Ob weitere Gaben von Thalamonal^R gegeben werden, hängt von der Dauer und Schwere des Eingriffes ab.

C Intensivmedizin

- Herzinfarkt
- Schock - hier ist bei höheren Dosierungen auf die atemdepressive Wirkung von Fentanyl zu achten.
- Tetanus, Dauerbeatmung

Die zu verabreichende Dosis richtet sich nach der jeweiligen therapeutischen Situation (JANSSEN PHARM. 1974).

2. Tiermedizin

Die Vorteile der NLA mit Thalamonal^R werden auch von den Autoren aus der Veterinärmedizin bestätigt.

Die ersten Mitteilungen stammen aus dem Jahre 1962 von MARSBOOM et al. über die Anwendung von DBP und Fentanyl bei Menschenaffen. Sie empfehlen weiterhin noch 2 Methoden der NLA mit der Mischung DBP-Fentanyl, beim Affen:

- oral werden 1 mg DBP + 0,04 mg Fentanyl/kg KGW verabreicht und nach 30 - 45 Minuten sind alle Bedingungen für chirurgische Eingriffe gegeben. Die Wirkungsdauer beträgt 30 - 60 Minuten
- bei kleineren Affen empfiehlt sich eine Mischspritze von 1 mg DBP + 0,02 mg Fentanyl/kg KGW. Der Wirkungseintritt wird nach 10 Minuten bemerkt, die Wirkungsdauer beträgt 30 - 60 Minuten.

MARSBOOM und MORTELMANS (1964) berichten über die experimentellen Untersuchungen an Hunden. Die Tiere bekamen 5 mg DBP/kg KGW und 0,1 mg Fentanyl/kg KGW langsam i.v.

Dabei wurde folgendes festgestellt:

- der Blutdruck zeigte geringen Abfall

- die Herzfrequenz stieg an oder blieb unverändert
- das Minutenvolumen besserte sich
- eine Atemdepression trat nicht ein

YELNOSKY und FIELD (1964) meinen, nach Prüfung der NLA an Hunden, daß das Atemvolumen entweder zu- oder abnimmt, in jedem Fall aber ausreichend ist. Eine Atemdepression kann gelegentlich auftreten, die Notwendigkeit einer Beatmung ist aber nicht gegeben. Als unerwünscht werden die manchmal zu beobachtende Defäkation und Spontanbewegung bezeichnet. Die Durchschnittsdosierung betrug 1 ml Innovar/20 lbs., wobei die Zusammensetzung des Innovars der des Thalamonals entspricht, die Komponenten aber höher konzentriert sind (20 mg DBP + 0,4 mg Fentanyl/ml).

SOMA und SCHIELDS (1964) berichten über die Anästhesie von Hunden mit einer Mischspritze von 20 mg DBP + 0,4 mg Fentanyl/kg KGW. Als günstig wird eine Prämedikation mit Atropin erachtet.

FRITSCH und VAN ZUYLEN (1966) untersuchten die NLA Typ II hinsichtlich ihres Einflusses auf die Nierenfunktion und Blutzusammensetzung. Mit Ausnahme eines Leukozytenanstiegs sind verglichen mit der Propionyl-Promazin-Anästhesie keinerlei Veränderungen festzustellen.

WURSTER (1969) verabreichte 1 mg DBP/kg KGW und 0,02 mg Fentanyl/kg KGW als Mischspritze, dabei wurde folgendes festgestellt:

- Absinken der Ventilationsgröße um 67,9 % nach 9,2 Minuten
- der Frequenzabfall betrug 45,1 % und war von der

Ventilationsgröße meistens unabhängig

- der Zwischenzehenreflex blieb 24 Minuten aus
- die Körpertemperatur sank um $1,5^{\circ}\text{C}$
- die Pulsfrequenz war leicht erniedrigt und stieg nach 30 Minuten etwas an, was durch Spontanbewegungen bedingt war
- 5 Minuten post inj. konnte ein Blutdruckanstieg um 18 % festgestellt werden.

WURSTER (1973) verabreicht eine Menge von 1,75 ml/kg KGW i.m. bei Kaninchen. Dabei kann ein Drittel bis die Hälfte der vorgegebenen Menge nachinjiziert werden. Nachteilig wirkt sich oft die mangelhafte Muskelrelaxation aus. Die Atmung muß kontrolliert werden, da teilweise eine ausgeprägte Atemdepression festzustellen ist. Dabei wirkt Lorfan^R als Antidot. Man rechnet pro 1 ml Thalamonal^R 0,1 ml Lorfan^R, es kann i.v., i.m., oder s.c. injiziert werden.

Nebenwirkungen

- Blutdrucksenkung bei Hypovolämie, während bei normovolämischen Patienten der Kreislauf stabil bleibt. (JANSSEN PHARM. 1974)
- Der eventuellen Narkosekomplikationen wegen, sollte das Präparat bei Intoxikationen, mit Alkohol, Schlafmittel etc. nicht eingesetzt werden.
- HENSCHEL (1965) bezeichnet Thalamonal^R als absolut kontraindiziert bei geburtshilflichen Eingriffen (der eventuellen Atemdepression des Kindes wegen).

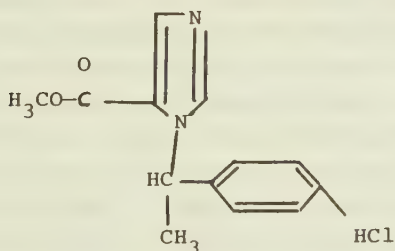
5. Metomidat (Hypnodil^R Janssen, R-7315)

Metomidat ist ein Imidazolderivat, das von der Firma Janssen, Beerse (Belgien) entwickelt wurde. Der alte generische Name ist Methoxymol. Unter dem Markennamen Hypnodil^R ist das Präparat im Handel.

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Metomidat-HCl (R 7315). Die Lösung wird durch Vermengen des Lösungsmittels (20 ml) mit der Trockensubstanz (1 g Metomidat-HCl) hergestellt.

a) Chemie

Die wirksame Substanz ist chemisch d-l (1-Phenylmethyl)-5(methoxycarbonyl)-imidazol hydrochlorid. Es gehört zur Gruppe der 1-Aralkylimidazol-monocarbonsäureester. Die Summenformel ist $C_{13}H_{14}N_2O_2HC$, während die Strukturformel sich folgendermaßen darstellt:



b) Physik

Metomidat liegt als weißliches, mikrokristallinisches, stabiles Pulver, das im Wasser sehr leicht löslich ist, vor. Die wässrige Lösung zerfällt um 1 % pro Monat bei Zimmertemperatur, aber nur um

0,1 % bei Lagerung im Kühlschrank (4° C). Das Pulver ist geruchlos, mit einem sauren, adstringierenden Geschmack. Sein Schmelzpunkt liegt bei $170 - 175^{\circ}$ C. Es ist geringfügig hygroskopisch und ebenfalls nur wenig lichtempfindlich. Sein Molekulargewicht beträgt 266,72.

c) Pharmakologie

Metomidat ist ein starkes Hypnotikum mit sehr niedriger Toxizität; es wirkt bei Säugetieren, Vögeln, Reptilien und Fischen. Nur bei Vögeln kommt es zu einer Hypnose und gleichzeitiger Analgesie von 10 - 15 Minuten Dauer. Bei den Säugetieren wirkt es nur hypnotisch, mit der Erscheinung eines tiefen Schlafes und einer ausgesprochenen Muskellerschlaffung.

Die pharmakologische Wirkung von Metomidat wurde von der Firma Janssen an Hand von Versuchen mit Mäusen, Hunden und Schweinen beobachtet.

Nach Janssen traten bei einer Dosis von 2,5 mg/kg KGW Maus Ataxien auf, bei einer Dosis von 20 mg/kg KGW Maus wurde bei 50 % der Tiere der Leckreflex gehemmt, bei 40 mg/kg KGW Maus zeigte sich der Verlust des Aufrichtereflexes. Die DL-50 beträgt über 160 mg/kg KGW Maus.

Bei Ratten ist die DL-50 bedeutend kleiner und beträgt 40 mg/kg KGW.

JANSSEN PHARMACEUTICA (1973) berichten von einer tiefen Narkose, die sofort nach i.v. Verabreichung einsetzt. (Dosis 3 mg/kg KGW).

i.m. und s.c. Injektionen bis zu einer Dosis von 10 mg/kg KGW riefen keine narkotischen Effekte hervor.

Als Nebenerscheinungen traten bei Hunden, nach Metomidatinjektionen: Erbrechen, Tränenfluß, Speicheln und Zucken der Beine auf.

Nach SERRANO et al. (1976) welche die Azaperon-Metomidat-Kombination beim Pony untersuchten, läßt sich folgende Schlußfolgerung ziehen: Ein Laktatanstieg im Blutplasma, welcher 5 Minuten nach der Metomidatapplikation festzustellen war. Die Laktatkonzentration erreichte ihren Höhepunkt 30 Minuten post inj. und konnte noch einige Stunden nachgewiesen werden. Dieser Laktatanstieg sei dem Metomidat zuzuschreiben, da die Azaperon-Applikation die Laktatkonzentration nicht beeinflusste.

Nach JANSSEN (1975) ist bei Schweinen die mit der Azaperon-Metomidat-Kombination abgelegt wurden, folgendes zu bemerken:

- das kardiovaskuläre Gleichgewicht bleibt auffallend stabil
- der Atemrhythmus wird während der Narkose verzögert, vermutlich durch geringeren Sauerstoffbedarf
- durch Muskeltonusverminderung entsteht eine gute Muskelrelaxation
- Wirkungsdauer = 2 Stunden (sediert bleiben die Tiere noch für längere Zeit, als Nachwirkung von Stresnil)
- gelegentlich tritt leichter Muskeltremor auf, der ungefährlich ist und spontan nach einigen Stunden verschwindet
- eine bei sehr hoher Dosis auftretende Atemdepression kann durch künstliche Beatmung oder O₂-Verabreichung beseitigt werden

- ein Antidot ist unbekannt.

Beim Hypnodil sollte bei der i.v. Injektion beherrscht darauf geachtet werden, daß nicht paravenös gespritzt wird, da sonst mit Haut- und Unterhautnekrosen zu rechnen ist.

d) Ausscheidung

Metomidat wird über die Nieren ausgeschieden. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Metomidat (JANSSEN PHARMACEUTICA 1971) haben gezeigt, daß die Ausscheidung der Substanz bzw. seiner Metaboliten sofort nach der Injektion beginnt. Bei Ratten (JANSSEN PHARMACEUTICA 1971) werden bei einer Dosis von 2,5 mg/kg Metomidat, 50 % in vier Stunden ausgeschieden. Wie Barbiturate wird auch Metomidat im Fettgewebe länger zurückgehalten.

e) Klinische Anwendung

Tiermedizin

1. Schwein

Metomidat ist ein in der Schweinepraxis bevorzugtes Hypnotikum, und wird hier mit dem Sedativum (Stresnil^R-Janssen), kombiniert. Die dabei erreichte Anästhesie ermöglicht praktisch alle chirurgischen Eingriffe.

Im allgemeinen tritt keine vollständige Analgesie ein, gelegentlich sind lokale Nervenreaktionen zu beobachten.

Die Analgesie von Samenstrang, Nase und Klauen ist weniger gut und muß häufig durch Lokalanästhesie ergänzt werden.

JANSSEN (1975) empfiehlt folgendes Dosierungsschema:

Methode		Dosis/20 kg KGW		Verabreichung
Stresnil	Hypnodil	Stresnil	Hypnodil	

Allgemeine Chirurgie

=====

i.m.	> 50 kg KGW	i.p.	1 ml	4 ml	gleichzeitig
i.m.	< 50 kg KGW	i.v.	1 ml	1,5 ml	Hypnodil nach 5-15 Min. i.v.
i.v.		i.v.	0,3 ml	1,5 ml	gleichzeitig

Kastration

=====

i.m.	> 150 kg KGW	i.v.	1 ml	1 ml	Hypnodil nach 5-15 Min. i.v.
------	--------------	------	------	------	---------------------------------

Sectio caesarea

=====

i.m.		i.v.	0,5 ml	1,5 ml	Hypnodil nach 5-15 Min. i.v.
i.m.		i.p.	0,5 ml	1,5 ml	gleichzeitig
i.v.		i.v.	0,2 ml	1 ml	gleichzeitig

JAGENAU (1974), BECKER und REGLINGER fanden, daß es bei dieser Narkose nicht zu einem akuten Kreislaufversagen kommt und der Blutdruck nicht in Kollapsbereiche abfällt.

BOLLWAHN und HAZEM (1975) berichten über die Schnittentbindung bei der Sau unter Azaperon-Metomidat-Narkose. Sie applizierten 0,5 mg Azaperon/kg KGW und 2 mg Metomidat/kg KGW, als Mischspritze i.v.

Dabei wurde folgendes festgestellt:

- geringe Senkung der Herzfrequenz
- Abnahme des Blutdruckes
- Verkleinerung der Pulsamplitude
- Somnolenz der Ferkel

2. Vögel

1965 erprobten MARSBOOM, et al. Metomidat an Wild- und Zoovögeln. Sie fanden damit ein atoxisch und hypnotisch wirkendes Mittel, das sich auf Gewichtsbasis verabreichen läßt und das gegebenenfalls mit einem Lokalanästhetikum kombiniert werden kann. Es stellte sich heraus, daß eine Dosis von 10 mg/kg KGW Metomidat in einer 1 % Lösung eine befriedigende Narkose mit guter Muskelrelaxation gibt.

Der Wirkungseintritt betrug 3-7 Minuten post. inj. (dabei kann es zu vereinzelt Ruderbewegungen mit Füßen und Hals kommen).

Das Narkosestadium mit völliger Reaktionslosigkeit wurde immer sanft erreicht und betrug 10 - 40 Minuten.

Kranke Vögel brauchten 2 Stunden länger bis zum Erwachen.

BRACKE (1970) untersuchte die Wirkung von Metomidat bei Küken in der Gewichtsklasse von 200 - 400 g. Dabei war eine Dosis von mindestens 10 mg/kg KGW erforderlich, um eine hypnotische Wirkung zu erzielen.

Bei Dosierungen über 60 mg/kg KGW traten Todesfälle auf. Die Gesamtwirkung war bei therapeutischen Dosen bis maximal 30 mg/kg KGW nach einer Stunde abgeklungen. Die Tiere erholten sich rasch.

Bei einzelnen Tieren waren schon bei niedrigen Dosierungen im Narkosestadium 3 und 4 Krämpfe im Bereich der Nacken- und Extremitätenmuskulatur aufgetreten. Die Zwischenfälle dauerten 5-10 Minuten.

3. Pferd

HILLIDGE et al. berichten einerseits über den Einfluß von Azaperon und Metomidat auf die kardiovaskulären und Atmungsfunktionen des Ponys, andererseits über die Azaperon-Metomidat-Narkose bei 16 Pferden.

Beim Pony (12 Versuche) kam Azaperon in einer Dosierung von 0,2 - 0,8 mg/kg KGW und Metomidat mit 3,5 mg/kg KGW zum Einsatz. Das Sedativum wurde teils i.m. teils i.v. 10 - 15 Minuten vor Metomidat verabreicht.

Während der Narkose waren Änderungen in den kardiovaskulären und Atmungsfunktionen mäßig, oder ganz fehlend. Der Herzschlag erhöhte sich um etwa 20 %, jedoch war der mittlere und arterielle Blutdruck im Durchschnitt unverändert.

In seiner anderen Arbeit (16 Pferden) konnte HILLIDGE folgendes aussagen: Bei sämtlichen Tieren wurde eine erregungsfreie Einleitung erzielt, eine Veränderung in der Herz-, Gefäß- und Atemtätigkeit kann in keinem Fall als signifikant bezeichnet werden. Die Anästhesie dauerte 5 - 10 Minuten, während dieser Zeit war die Muskelentspannung zufriedenstellend.

Anal-, Betastungs- und Cornealreflex waren in den meisten Fällen, während der Gesamtdauer der Narkose vorhanden. Es bestand jedoch keine Reflex-Reaktion auf Nadelstiche und Hochheben des Schwanzes. Als Nachwirkungen können Schwitzen, Zittern der Bein- und Halsmuskeln nebst unwillkürlichen Bein- und Kopfbewegungen beobachtet werden.

Das Blutplasma (venös) welches 5 - 6 Stunden nach der Metomidatinjektion entnommen wurde, ließ auf eine geringgradige intravaskuläre Hämolyse schließen.

Die Erholungsphase (20 - 105 Minuten) verlief bei 7 der 16 Pferde unruhig.

1975 berichten OEPPERT und CHRIST über die Anwendung von Metomidat als Therapeutikum bei an Tetanus erkrankten Pferden. Die Tiere erhielten zwischen 50-2000 mg Metomidat i.m. Nach etwa 10 Minuten war ein deutliches Nachlassen der Krämpfe zu beobachten. Die Dosierung scheint eher von der Krampfstärke abhängig zu sein als vom Alter oder Gewicht. In schweren Fällen wurde 3 - 4 Stunden nach der ersten Applikation nachinjiziert, erneutes Auftreten eines Trismus erforderte eine weitere Injektion. Die tägliche Menge schwankte zwischen 500 - 8000 mg/Tier und Tag. Tetanusserum und Antibiotika wurden während der ersten 4 Tage zusätzlich verabreicht. Die Behandlung dauerte im Durchschnitt etwa 14 Tage, schwere Fälle wurden in Hängegurten gestellt.

4. Katze

1973 brachten SYMOENS und VAN GESTEL eine zusammenfassende Übersicht über Metomidat-Fentanyl als Katzenanästhetikum. Als Dosierung wurden 20 - 25 mg/kg KGW

Metomidat und 0,02 - 0,025 mg/kg KGW Fentanyl angegeben. Bei niedrigen Dosierungen von 7,5 mg Metomidat und 0,0075 mg Fentanyl tritt eine Sedierung und Ataxie ein, die Tiere verlieren ebenfalls ihre Aggressivität. Die Injektion erfolgt i.m. (ruft keine lokale Irritation und Schmerzen hervor), der Wirkungseintritt ist nach 3 - 5 Minuten festzustellen, nach 10 Minuten können die Tiere operiert werden. Die Wirkungsdauer beträgt eine knappe Stunde.

Während der Narkose konnten keine Veränderungen der Atemfrequenz und der Körpertemperatur festgestellt werden. Die Pulsfrequenz stieg gelegentlich in der Einleitungsphase geringgradig an, normalisierte sich später. Ein Absinken des Blutdruckes auf 80 % des Ausgangswertes wurde über eine Dauer von ca. 30 Minuten beobachtet. Als häufigste Nebenerscheinung war ein Muskelzittern und Opisthotonus zu verzeichnen, sowohl während der Einleitung als auch beim Aufwachen. Vereinzelt wurden Erbrechen und Salivation festgestellt.

BRASS u. J.O. ENDLER (1974) berichten auch über die Fentanyl-Metomidat-Narkose bei der Katze.

Die Dosierung beträgt 0,025 mg Fentanyl und 25 mg Metomidat/kg KGW i.m. oder s.c. Exzitationen traten nach ca. 3 Minuten (bei s.c. nach 9 Minuten) auf, in Form von Muskelzittern, Opisthotonus, klonischen Muskelzuckungen. Das Toleranzstadium wurde nach $6,5^{+4,6}$ Minuten bei i.m. Applikation und nach 15^{+6} Minuten bei s.c. Applikation erreicht. (Toleranzphase = 45 - 60 Min.) Bei der Herzfrequenz konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (da sie bei einem Teil der Fälle anstieg und im anderen Teil abfiel). Die Atemfrequenz zeigte im Toleranzstadium

eine deutliche Abnahme es wurden Mittelwerte von 37 ± 7 (AZ/Min.) gemessen. Postoperative Exzitationen wurden regelmäßig beobachtet. Vollständiges Erwachen war nach der i.m. Injektion bei 300 ± 80 Minuten, bei der s.c. Injektion (690 ± 167 Minuten) erreicht.

CHRIST (1976) untersuchte den Einfluß der Metomidat-Fentanyl-Narkose auf Kreislauf, Atmung und Säure-Basenhaushalt. Dabei kam er zu folgenden Ergebnissen:

- in der Einschlaf- und Aufwachphase kam es zu Exzitationen mit kurzzeitigen klonischen Krämpfen
- während des Toleranzstadiums besteht eine belastungsfähige Analgesie mit guter Relaxation
- die Pulsfrequenz erfährt am Anfang der Narkose eine geringe Senkung
- die Atemfrequenz fällt sehr stark ab, im Maximum auf 55,3 % des Ausgangswertes
- es kommt zu einem Absinken des pH-Wertes (1,3%)
- der CO_2 -Partialdruck im arteriellen- und venösen Blut wächst, dadurch kommt es zu einer respiratorischen Azidose.

Der große Vorteil der Metomidat-Fentanyl-Narkose liegt darin, daß man sie jederzeit durch einen Morphinantagonisten beeinflussen kann. Dabei kommt es zu einer Aufhebung der durch Fentanyl eingetretenen Atemdepression, allerdings wird auch die Analgesie aufgehoben, so daß weiterhin nur ein Schlaf erhalten bleibt.

5. Hund

SYMOENS (1974) war der Erste, der in der Tiermedizin über die Kombination eines Neuroleptanalgetikums mit

einem Hypnotikum, sprach. Er verlängerte die Hypnorm-Narkose mit der i.v. Verabreichung von Metomidat. Dabei wurde das Metomidat je nach Wirkung injiziert.

ROZTOCIL et al. (1972) berichten über die Kombination von Azaperon und Metomidat beim Hund, beziehungsweise über die Kombination Chlorpromazin mit Metomidat.

1. Azaperon-Metomidat beim Hund

An 6 Hunden wurde diese Kombination, in der Dosierung 4 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat (15 Minuten nach Azaperon), erprobt. Bei 2 Tieren waren in der Einschlafphase Exzitationen zu bemerken.

Nachdem man die Metomidatdosis auf 15 mg/kg KGW erhöhte, traten keine Exzitationen in der Einschlafphase auf, der Lidreflex war für 1 - 2,15 Stunden ausgeschaltet, während der Cornealreflex zugegen war. Die Analgesie dauerte 1 - 2,30 Stunden. Die ersten Bewegungen der Extremitäten, als Tremor muskularis bzw. Kontraktionen, wurden 20 - 90 Minuten nach der Metomidatinjektion bemerkt und dauerten im Durchschnitt 60 Minuten.

In allen Fällen war trotz Nüchternheit, Erbrechen (30 - 60 Minuten post Metomidat), festzustellen. In der Aufwachphase traten bei allen Hunden Myoclonien auf, die sich bis zu Konvulsionen steigerten.

2. Chlorpromazin-Metomidat beim Hund

a) Vorversuche

Chlorpromazin wurde in der Dosierung von 2 mg/kg KGW, 15 - 20 Minuten vor der Metomidatinjektion,

i.m. verabreicht. Die eintretenden Sedation war ausreichend.

Bei einem der Versuchstiere rief die Dosierung von 5 mg/kg KGW Metomidat, post inj. einen fast augenblicklich eintretenden Narkosezustand hervor. 60 Minuten später waren jedoch die erste Myoklonien zu bemerken. Eine Erhöhung der Metomidatdosis bis auf 15 mg/kg KGW hatte bei 2 Hunden einen Atemstillstand zur Folge, die Dauer betrug zwischen 10 Sek.- 20 Minuten. Die Analgesiedauer erstreckte sich von 2,15 - 4 Stunden.

- b) Klinische Versuche mit Chlorpromazin (2 mg/kg KGW i.m.) und Metomidat (10 mg/kg KGW i.v., 15 Minuten nach Clorpromazin).

Es wurden 10 Versuche gemacht, die Narkosedauer betrug bei 4 Hunden 90 und bei 6 Tieren 60 Min.

Bei 3 Tieren fehlte der Lidreflex während bei 2 Tieren der Cornealreflex nicht auslösbar war. Kurz nach der Metomidatgabe trat bei 2 Tieren ein Atemstillstand von 10 Sek. - 7 Minuten ein. In der Aufwachphase waren bei 8 der 10 Hunde Myoklonien der Extremitäten zu beobachten. Ein bemerkenswerter Abfall der Rektaltemperatur ($2,7^{\circ}\text{C}$) war zu verzeichnen. Eine leichte Abnahme des Atemvolumens und Atemminutvolumens wurden registriert, sie waren jedoch nicht so erheblich um als besorgniserregend angesehen werden zu können. Ein GOT und GPT-Anstieg konnte festgestellt werden. Das EKG zeigte Sinus- Arrhythmien, sinoatrikuläre Blocks und Veränderungen auf dem ST-Segment.

Die Blutwerte vor und nach der Chlorpromazin- bzw. Metomidatverabreichung sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

	Hämoglo- bin	Hämatokrit	Erys	Tot. Leukos	Segm.	Lymph	Eos	Mon
Normalwerte vor Narkose	$15,2 \pm 1,6$	$46,5 \pm 4,5$	6,1 Mill.	9.500	67 ± 10	21 ± 8	4	3
3 St. nach Chlorproma- zin u. Meto- midat	$13,7 \pm 1,5$	$42,3 \pm 4,8$	5,7 Mill.	9.300	71 ± 11	18 ± 8	4	3
24 Std. nach Chlorproma- zin u. Meto- midat	$14,8 \pm 1,5$	$45,2 \pm 4,9$	5,98 Mill.	9.900	77 ± 7	15 ± 6	4	

Die Laboruntersuchungen ergaben keine großen Veränderungen was Hb, Hämatokrit, Zahl der Erythrozyten und Leukozyten sowie das weiße Differentialblutbild betrifft.

W. ERHARDT et al. (1976) berichten über die Metomidat-Narkose mit Hypnorm^R (Neuroleptanalgetikum) als Prämedikation.

Dabei vergleichen die Autoren unter gleichen Untersuchungsbedingungen, die Parameter der Hypnorm^R-Metomidat-Narkose, mit denen der heute am gebräuchlichsten NLA, nämlich der Propionyl-Promazin-Methadon-Narkose.

Die Hypnorm^R-Metomidat-Narkose wurde an 17 Hunden durchgeführt, die Dosierung betrug dabei:

Hypnorm^R - $0,16 \pm 0,04$ ml/kg KGW i.m.
 Metomidat - $0,21$ ml (10,5 mg) $\pm 0,1$ ml (5mg)/kg KGW i.v.
 Hypnorm^R wurde 15 Minuten vor Metomidat verabreicht.

Klinische Beobachtungen

Die Sedation beginnt 3 - 5 Minuten nach der i.m. Injektion von Hypnorm^R. Die Tiere legen sich meistens ohne Streuben nieder. Nach ca. 10 Minuten kommt es zu einer mehr oder

weniger ausgeprägten Hechelatmung. Nach 10 - 15 Minuten sind die Tiere in einem somnolenten Zustand.

Sofort nach einer i.v. Dosis von Metomidat sind die Tiere völlig entspannt und schlafen reflexlos 30 - 45 Minuten. Falls eine Verlängerung erwünscht ist wird Metomidat nachinjiziert, die Wirkung einer Nachdosierung hält ungefähr 30 Minuten an. Ungefähr 1/2 Stunde nach der letzten Metomidatverabreichung beginnt die Aufwachphase. Die Reflexe setzen der Reihe nach wieder ein. Eine Stunde post inj. sind die ersten autonomen Muskelbewegungen zu notieren und nach 2 Stunden die ersten Aufstehversuche. In einem Fall konnten während der Aufwachphase über 15 Minuten Ruderbewegungen aller vier Extremitäten beobachtet werden. 14 Stunden nach der Narkose sind die Tiere wieder vollständig hergestellt und nehmen auch Futter an.

Die Atemfrequenz ist nach der Narkoseeinleitung meist hechelnd und sinkt im Laufe der Narkose auf physiologische Werte ab (20 AZ/Min.).

Das Atemminutvolumen nimmt während des Toleranzstadiums ebenfalls ab. Von der 40-ten Minute im Toleranzstadium (0,45 l Luft/kg KGW/Min.) sinkt das Atemminutvolumen bis zur 160-ten Minute bis zu 0,24 l Luft/kg KGW/Min. Das bedeutet, daß die Atemarbeit zwar im gesamten abnimmt, jedoch das Volumen des einzelnen Atemzuges größer und damit effektvoller wird.

Der respiratorische Quotient (Verhältnis zwischen dem abgegebenen CO_2 zu dem angenommenen O_2), verläuft über die Gesamtdauer der Narkose in dem von SCHEUNERT und TRAUTMANN (1976) für den Hund in

Ruhe angegebenen Normbereich. (RQ 1; die in der Ausatemungsluft abgegebene CO_2 -Menge ist kleiner als die aus der Einatemungsluft entnommene O_2 -Menge).

Der CO_2 -Partialdruck im arteriellen Blut sinkt zunächst sehr stark gegenüber dem Wachwert ab (bis auf 68 mm Hg), steigt jedoch im Lauf der Zeit wieder auf den Ausgangswert an.

Die CO_2 -Werte steigen gegenüber den Wachwerten um ca. 20 % an und erreichen während der Narkose den Ausgangswert nicht wieder. Der Ausgangswert beträgt 24 mm Hg und der Endwert während der Hypnorm^R-Metomidatnarkose, 35 mm Hg (nach 200 Minuten Narkose).

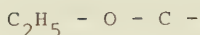
Die Herzfrequenz ist bis zur 160. Minute um 30 % gesenkt und steigt zum Schluß der Narkose wieder an. Das HMV sinkt am Anfang ebenfalls um 30 %, um jedoch danach sofort wieder anzusteigen. Aus dem Verhältnis HMV zur Herzfrequenz ergibt sich eine Zunahme des Schlagvolumens.

Heamatokrit, so wie die Erythorzyten- und Leukozytenzahl und auch der Hb-Wert, sinken während der Narkose um 25 % gegenüber den Ausgangswerten. ERHARDT schrieb diesen Abfall teilweise dem Blutentzug bei.

f) Hypnotika in der Humanmedizin

Im März 1972 wurde die erste Narkose am Menschen mit einem neuen kurzwirkenden Hypnotikum (Etomidate), gemacht. Das Etomidat ähnelt dem in der Tiermedizin verwendeten Metomidat, es unterscheidet sich durch eine Aethyl- anstatt einer Methylgruppe

O



DOENIKE et al. (1973) verglichen die Auswirkungen der gebräuchlichsten Hypnotika (Etomidat, Propanidid und Methohexital) auf den Kreislauf und die Myokardfunktion des Menschen. Unter Berücksichtigung der Kreislaufparameter Herzfrequenz, Blutdruck und der Myokardkontraktilität (linker Ventrikel) läßt sich über die 3 Hypnotika folgendes aussagen:

- nach Etomidat konnten die Autoren keine Beeinflussung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion feststellen
- nach Methohexital konnte eine Frequenzerhöhung und Kontraktilitätsverschlechterung bemerkt werden
- bei Propanidid konnte ein signifikanter Blutdruckabfall festgestellt werden.

Da sich Etomidat gegenüber zahlreichen anderen i.v. Anästhetika außergewöhnlich kreislaufneutral verhält, empfehlen es KETTLER, et al. (1973), bei der Anästhesie des kardiovaskulären Risikopatienten.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Zielsetzung

Die eigenen Untersuchungen befassen sich mit der Verwendbarkeit von Metomidat als Narkotikum beim Hund und der Erprobung der optimalen Prämedikation. Als Prämedikation wurden 3 Neuroleptanalgetika erprobt.

- Fluanison-Fentanyl (Hypnorm^R)
- Propionyl-Promazin (Combelen^R)-Methadon (Palamivet^R)
- Dehydrobenzperidol-Fentanyl (Thalamonal^R)

2. Material

a) Versuchshunde

Für die experimentellen Untersuchungen standen 3 Beagle-Hunde und 7 Schäferhunde zur Verfügung. Darunter waren 7 männliche und 3 weibliche Tiere, im Alter von 2-10 Jahren. Das Gewicht lag zwischen 7,5-40 kg. Zwischen den 3 Versuchsreihen lag ein Abstand von je 3 Wochen.

Die klinische Erprobung erfolgte an 120 Patienten (unterschiedlicher Rasse, Alter und Gewicht) der chirurgischen Universitätstierklinik München.

b) Substanzen

Für die Versuche standen die Substanzen in folgenden Aufbereitungen zur Verfügung:

1. Metomidat:

als 5%ige wässrige Lösung (Handelsname Hypnodyl^R)

2. Hypnorm^R:

10 ml enthalten 100 mg Fluanison und 2 mg Fentanyl-Base

3. Propionyl-Promazin:

1%ige Lösung (Handelsname Combelen^R)

4. Methadon:

1 ml enthält 2,5 mg Methadon und 0,125 mg der atropinähnlich wirkenden Substanz (Diphenylpiperidinoethylacetamidhydrochlorid). (Handelsname Polamivet^R)

5. Thalamonal^R:

10 ml enthalten 25 mg DBP und 0,5 mg Fentanyl-Base

6. Atropinum Sulfuricum^R:

Eine Ampulle enthält 0,5 mg Atropin/ml.

3. Methodik

a) Mit Metomidat alleine wurden an 6 Hunden Vorversuche durchgeführt (bei 4 Tieren erfolgte eine vagolytische Prämedikation mit Atropin 0,25 mg/10 kg KGW (i.v.), 5 Min. vor der Metomidatgabe. Metomidat wurde bis zum Erreichen einer Narkosetiefe i.v. injiziert.

b) In 3 Versuchsreihen zu je 10 Hunden wurde Metomidat mit unterschiedlicher Prämedikation gegeben. Die Prämedikationen wurden in folgender Dosierung verabreicht:

- Hypnorm^R wurde mit Atropin in einer Mischspritze (i.m.), 15 Min. vor Metomidat injiziert. Die Dosierung betrug 0,2 ml/kg KGW (d.h. 2 mg Fluani-son und 0,04 mg Fentanyl-Base). Atropin wurde in einer Dosis von 0,25 mg/10 kg KGW verabreicht.
- Propionyl-Promazin (Combelen^R) wurde mit Metha-

don (Polamivet^R) in einer Dosis 0,05 ml/kg KGW Combelen^R und 0,2 ml/kg KGW Polamivet^R (d.h. 0,5 mg Methadon/kg KGW), 15 Min. vor der Metomidatgabe i.m., in einer Mischspritze verabreicht.

- Die Dosierung Thalamonal^R betrug 0,4 ml/kg KGW (d.h. 1,0 mg DBP und 0,2 mg Fentanyl-Base/kg KGW). Thalamonal wurde 15 Min. vor Metomidat i. m. appliziert.

- c) Klinische Erprobung der 3 Prämedikationsarten mit Metomidat als Narkotikum (an jeweils 30 Patienten).
- d) Die klinische Erprobung der Möglichkeit die Neuroleptanalgesie mit Propionyl-Promazin und Methadon (bei voller Ausdosierung), mit Metomidat zu verlängern. Die Dosis Propionyl-Promazin betrug 0,2 ml/10 kg KGW während Methadon in einer Dosierung von 0,4 ml/kg KGW (i.m.) zur Anwendung kam. Propionyl-Promazin wurde 10 Min. vor Methadon i.m. appliziert. Metomidat wurde nach den ersten Schmerzreaktionen i.v. nach Wirkung injiziert.
- e) Bei den Untersuchungen wurden Protokolle angefertigt, die den Ablauf der Versuche und folgende Punkte registrieren:
 - a) Einleitungsdosis Metomidat, und Nachdosierung Metomidat wurde je nach Wirkung i.v. injiziert. Dabei betrug die Injektionsgeschwindigkeit 40 Sek./50 mg. Eine Nachdosierung mit Metomidat wurde bei der Prämedikation mit Hypnorm^R und Propionyl-Promazin-Methadon vorgenommen, wenn die Initialdosis nicht länger als 15 Min. wirksam war. Bei der Prämedikation mit Thalamonal^R wurde eine

Nachdosierung mit Metomidat vorgenommen wenn die Initialdosis nicht länger als 10 Min. wirksam war.

b) Überprüfung der Narkosetiefe

Die Überprüfung der Narkosetiefe wurde an Hand der Reflexe (Lid-Corneal-ZZReflex) vorgenommen. Das Toleranzstadium wurde als beendet angesehen, wenn der ZZR wieder einsetzte.

c) Atem- und Pulsfrequenz

Die Atem- und Pulsfrequenz wurde pro Min. (in Abständen von 5 Min.) gemessen und registriert.

d) Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Speicheln, Myoklonien, Tränenfluß u.a.) wurden registriert.

e) Temperatur

Die rektale Temperatur wurde in Abständen von 5 Min. mit einem Quecksilberthermometer gemessen und registriert.

Zur Veranschaulichung wurden kurze Zusammenfassungen der Versuche, in anstehenden Tabellen gegeben.

4. Vorversuche

Metomidat in alleiniger Anwendung

Um das Wirkungsbild von Metomidat in alleiniger Anwendung zu erproben, wurde es 6 Hunden i.v. gegeben. Bei 4 Tieren wurden 5 Min. vor der Metomidatgabe Atropin in einer Dosis von 0,25 mg/10 kg KGW i.v. injiziert.

1. Versuch

Beagle No 655, männlich, Gewicht: 8 kg

Metomidat wurde nach Wirkung in einer Dosis von 12,5 mg/kg KGW i.v. verabreicht. Sofort nach der Metomidatinjektion wird die Seitenlage eingenommen. Die Einschlafphase verlief ohne Zwischenfälle. Das Toleranzstadium wurde 1,5 - 2 Min. nach der Metomidatapplikation erreicht, konnte jedoch nicht länger als 5 Minuten erhalten werden (Zwischenzeihenreflex (ZZR) positiv). Die Pulsfrequenz war unstabil und pendelte zwischen 80 - 120 Pulsschlägen/Min. Die Atmung war ruhig und stabil (Frequenz 16 - 28/Min.). Die Rektaltemperatur fiel von 38,0°C auf 36,7°C. 40 Minuten nach der Metomidatapplikation setzten Myoklonien aller 4 Extremitäten ein, welche 120 Min. andauerten. Teilweise steigerten sie sich bis zu Konvulsionen. 45 Min. nach der Metomidatgabe begann der Hund zu würgen und zu erbrechen. Das Würgen hielt 45 Min. an. Die ganze Aufwachphase über speichelte der Hund. Das äußerst unruhige Erwachen war von einer Hyperakusie begleitet, welche ihren Höhepunkt im letzten Teil der Aufwachphase erreichte. 2,3 Stunden nach Metomidat konnte das Tier gehen.

2. Versuch

Schäferhund No 2, männlich, Gewicht: 25 kg

Metomidat wurde nach Wirkung in einer Dosis von 12 mg/kg KGW i.v. verabreicht, sofort danach wurde die Seitenlage eingenommen. Die Einschlafphase verlief ohne Vorkommnisse und das Toleranzstadium wurde 2 Min. nach Metomidat erreicht, es konnte jedoch nicht

länger als 3 Min. erhalten werden, obwohl nachdosiert wurde (Hälfte der Initialdosis). Die Pulsfrequenz war unregelmäßig und lag zwischen 80-160/Min. Die Atemfrequenz variierte zwischen 12 Min. bis hechelnd. Die Rektaltemperatur fiel von $38,5^{\circ}\text{C}$ auf $37,3^{\circ}\text{C}$. 20 Min. Nach der Metomidatapplikation begann der Hund zu würgen und dieser Zustand dauerte, wenn auch mit kurzen Unterbrechungen, 1 Stunde lang. 30 Min. nach der Metomidatgabe setzten Konvulsionen aller 4 Extremitäten ein (Dauer 35 Min.). Es bestand ein ausgeprägtes Speicheln die ganze Aufwachphase über, ebenso eine Hyperakusie mit zeitweiligem Jaulen. 2,5 Stunden nach der Metomidatgabe konnte das Tier gehen.

3. Versuch

Schäferhund No 15, weiblich, Gewicht: 14 kg

5 Min. vor der Metomidatgabe wurden 0,37 mg Atropin i.v. appliziert. Metomidat wurde in einer Dosis von 10 mg/kg KGW nach Wirkung i.v. verabreicht, dabei wurde eine Atemdepression von 4 Min. verzeichnet (1 Atemzug/Min.). Das Toleranzstadium betrug 4 Min. Der Puls war unstabil und schwankte zwischen 160 - 200/Min., die Atmung 60/Min. bis hechelnd. Die Rektaltemperatur fiel von $38,8^{\circ}\text{C}$ auf $38,0^{\circ}\text{C}$. 30 Min. nach der Metomidatinjektion erbrach der Hund, das Würgen dauerte 20 Min. an. Die Myoklonien setzten 25 Min. nach der Metomidatgabe ein und auerten 15 Min. In der Aufwachphase bestand eine Hyperakusie und ein gelegentliches Jaulen. 1,5 Stunden nach der Metomidatapplikation konnte der Hund gehen.

4. Versuch

Schäferhund No 13, männlich, Gewicht: 27 kg

Es wurden 0,75 mg Atropin appliziert und 9,29 mg Metomidat/kg KGW nach Wirkung injiziert. Das Toleranzstadium dauerte 5 Min. Nach der Metomidatapplikation war eine Atemdepression von 30 Sek. zu verzeichnen (1Atemzug/30 Sek.). Der Puls war unstabil, schwankte zwischen 52 - 100/Min., die Atmung unregelmäßig 16 - 32/Min. die Rektaltemperatur fiel von 39,3°C auf 38,6°C. In der Aufwachphase waren 20 Min. lang Myoklonien und Konvulsionen der Extremitäten zu beobachten, es bestand auch eine Hyperakusie. 3 Stunden nach der Metomidatgabe konnte der Hund gehen.

5. Versuch

Beagle Nr. 809, weiblich, Gewicht: 10 kg

Es wurden 0,25 mg Atropin und 7,5 mg Metomidat/kg KGW i.v. verabreicht. Nach der Metomidatgabe wurde eine Atemdepression von 30 Sek. verzeichnet (1 Atemzug/30 Sek.). Die Toleranzphase dauerte 2 Min. Der Puls war unregelmäßig und schwankte zwischen 132-180/Min., die Atmung lag frequenzmäßig zwischen 12 - 16 Atemzüge/Min. Die Rektaltemperatur fiel von 38,6°C auf 37,2°C. 25 Min. nach Metomidat begann der Hund zu erbrechen, das Würgen hielt 27 Min. an. In der Aufwachphase waren über 70 Min. Myoklonien mit Konvulsionen (Ruderbewegungen) zu beobachten. Es bestand auch eine Hyperakusie. 2 Stunden nach der Metomidatgabe konnte der Hund gehen.

6. Versuch

Schäferhund No 5, weiblich, Gewicht: 30 kg

Es wurden 0,75 mg Atropin und 12,8 mg Metomidat/kg KGW i.v. verabreicht. Kurze Myoklonien der Vorderextremitäten waren das Charakteristikum der Einschlafphase (Dauer 45 Sek.). Das Toleranzstadium setzte 1,25 Min. nach der Metomidatapplikation ein und bestand für 5 Min. Die Pulsfrequenz schwankte von 100 - 120/Min. Die Atmung war leicht unregelmäßig mit einer Frequenz zwischen 8 - 16 Min. Die Rektaltemperatur fiel von 38,7°C auf 38,2°C. In der Aufwachphase bestand für 10 Min. ein Würgen, nebst Myoklonien (15 Min.) mit Hyperakusie und gelegentlichem Jaulen. 1,5 Stunden nach Metomidat konnte das Tier gehen.

METOMIDAT IN ALLEINIGER ANWENDUNG

a) ohne Prämedikation

Vers. Nr.	Einleitungs-dosis mg/kg KGW	Narkose-dauer Min.	Myoklonien bzw. Konvulsionen	Atemfrequenz Min.	Pulsfrequenz Min.	Nebenerscheinungen	Temperaturabfall (von Prämedikation bis Nachschlafende)
1. Beagle	12,5	5	Myoklonien+++ 120 Min. Konvulsionen++	16-28	80-120	Erbrechen+++ Würgen+++ 45 Min. Sialorrhoe++ Hyperakusie+++	38,0° C bis 36,7° C
2. Schäfer	12,0	3	Myoklonien+++ Konvulsionen+++ 35 Min.	12-100	80-160	Würgen+++ 60 Min. Sialorrhoe++ Hyperakusie+++	38,5° C bis 37,3° C

b) mit vagolytischer Prämedikation (0,25 mg/10 kg KGW Atropinum sulf. i.v.)

3. Schäfer	10,0	4	Myoklonien+++ 15 Min. Konvulsionen++ 3 Min.	Atemstillstand 4 Min. 60-150	160-200	Erbrechen++ Würgen+++ 20 Min. Jaulen+	38,8° C bis 38,0° C
4. Schäfer	9,29	5	Myoklonien++ Konvulsionen+++ 20 Min.	Apnoe 30 Sek. 16-32	52-100	Hyperakusie++	39,3° C bis 38,6° C
5. Beagle	7,5	2	Myoklonien+++ 35 Min.	12-16	132-180	Erbrechen++ Würgen+++ 20 Min. Hyperakusie++	38,6° C bis 37,2° C
6. Schäfer	12,8	1,25	Myoklonien++ 15 Min.	8-16	100-120	Erbrechen+++ 10 Min. Jaulen++ Hyperakusie++	38,7° C bis 38,2° C

+ = gering
++ = mittel
+++ = stark

5. Ergebnisse der Vorversuche (siehe Tabelle 1)

- mit Metomidat in alleiniger Anwendung kann keine ausreichende Toleranz erzielt werden
- mit Metomidat erreicht man einen Hypnosezustand der durchschnittlich 30 Min. anhält
- das Toleranzstadium ist von sehr kurzer Dauer (2-5Min.). Dabei sind Analgesie und Muskelrelaxation gut
- in der Aufwachphase besteht eine Tendenz zum Erbrechen, die mit kurzen Unterbrechungen, von 20 - 60 Min. anhielt
- Myoklonien bestanden in der Einschlafphase für kurze Zeit (1 - 3 Min.) im Aufwachen jedoch steigerten sie sich bis zu Konvulsionen bzw. Ruderbewegungen und hielten 50 - 80 Min. an
- mit Atropin konnte nur der Tränenfluß und das Speicheln gemildert werden und die Tendenz zum Erbrechen zeitmäßig ungefähr um die Hälfte verkürzt werden
- die Nebenwirkungen von Metomidat überschatteten in der Aufwachphase die gesamte Hypnose (Myoklonien, Konvulsionen, Erbrechen)

6. Hauptversuche

Versuche mit unterschiedlicher Prämedikation

7. Versuchsreihe mit Hyponorm^R und Atropin als Prämedikation

1. Versuch

Beagle No 609, weiblich, Gewicht: 11,5 kg, 7 Jahre

Als Prämedikation wurden 2,3 ml Hyponorm^R und 0,25 mg

Atropin i.m. verabreicht. 10 Min. danach ist das Tier in Brustlage. Sofort nach der i.v. Verabreichung von 40 mg Metomidat (nach Wirkung) wird die Seitenlage eingenommen, die 50 Min. beibehalten wird. Das Toleranzstadium beträgt 20 Min., während dessen ist eine gute Analgesie und Muskelrelaxation zu verzeichnen. Sofort nach der Metomidatinjektion (40 Sek.) trat eine Reflexlosigkeit ein, welche 16 Minuten andauerte. Die Pulsfrequenz welche nach Metomidat von 92 auf 84/Min. zurückging, erhöhte sich (96/Min.) nach 5 Min. wieder. Die Atmung blieb ruhig und schwankte von 16-24 Min. Die Rektaltemperatur fiel bis zum Aufwachen von $38,3^{\circ}\text{C}$ auf $36,7^{\circ}\text{C}$. Der Cornealreflex war der erste der Reflexe der wieder einsetzte, der Reihe nach setzten der Lid-, Zwischenzehen-, Patellar- und Schluckreflex wieder ein. Als Nebenerscheinungen war in der Aufwachphase eine Hyperakusie nebst einem gelegentlichen Jaulen zu beobachten. 80 Minuten nach der Metomidatgabe konnte das Tier gehen. Die Metomidat-Initialdosis betrug 3,8 mg/kg KGW.

2. Versuch

Schäferhund No 39, männlich, Gewicht: 21 kg, 6 Jahre
Als Prämedikation wurden 4,2 ml Hypnorm und 0,5 mg Atropin i.m. appliziert. 7 Min. nach der Prämedikation befindet sich das Tier in Brustlage. Sofort nach der Metomidatinjektion wird die Seitenlage eingenommen. Das Toleranzstadium beträgt 17 Min. und zeichnet sich durch gute Analgesie und Muskelrelaxation aus. Die Pulsfrequenz unterlag keinen großen Schwankungen und schwankte zwischen 80 - 140/Min.,

sowohl während der Prämedikation als auch im Toleranzstadium. Die Atemfrequenz schwankte zwischen 20 - 28/Min. Die Rektaltemperatur fiel von 38,2°C auf 36,7°C. In der Aufwachphase waren Myoklonien der linken Vorderextremität 7 Min. lang zu beobachten (die Frequenz betrug 1 Myoklonie/10 Sek.), nebst Hyperakusie. Die Initialdosis Metomidat betrug: 4,8 mg/kg KGW.

3. Versuch

Schäferhund No 6, männlich, Gewicht: 35 kg, 3 Jahre
Die Prämedikation besteht aus 7,0 ml Hypnorm^R und 0,8 mg Atropin. 5 Min. später befindet sich das Tier in Seitenlage. Es werden 70 mg Metomidat i.v. verabreicht. Das Toleranzstadium wurde 22 Min. beibehalten, dabei waren Analgesie und Muskelrelaxation gut. Die Pulsfrequenz ist stabil (84 - 92), die Atmung ruhig zwischen 20 - 32/Min. Die Rektaltemperatur fiel von 38,6°C auf 38,0°C.
Die Aufwachphase wurde von einer Hyperakusie begleitet. 70 Min. nach Metomidat kann der Hund wieder gehen. Die Initialdosis Metomidat betrug 2mg/kg KGW.

4. Versuch

Schäferhund No 4, männlich, Gewicht: 36 kg, 5 Jahre
Die Prämedikation beträgt 7,2 ml Hypnorm^R und 0,8 mg Atropin. 8 Min. später befindet sich das Tier in Brustlage. Es werden 160 mg Metomidat je nach Wirkung appliziert. Das Toleranzstadium trat 1 Min. nach Metomidat ein und betrug 27 Min. Nach der Metomidatapplikation wurde ein Atemstillstand von 50

Sek. beobachtet, der sich spontan ergab. Die Pulsfrequenz blieb die ganze Narkose über stabil (72-84/Min.) die Atemfrequenz war im Toleranzstadium ruhig 16 - 32 Min. Die Rektaltemperatur sank von 39,0 auf 37,8°C. Die Aufwachphase verlief ohne Zwischenfälle. Die Initialdosis Metomidat betrug 4,4 mg/kg KGW. 80 Min. nach der Metomidatgabe konnte der Hund wieder gehen.

5. Versuch

Schäferhund No 2, männlich, Gewicht: 25 kg, 7 Jahre
Die Prämedikation beträgt 5,0 ml Hypnorm^R und 0,6 mg Atropin. Nach 10 Min. befindet sich der Hund in Seitenlage. Es werden 100 mg Metomidat appliziert, das Toleranzstadium hält 40 Min. an, dabei sind Analgesie und Muskelrelaxation gut. Die Pulsfrequenz ist stabil, steigt für 5 Min. nach Metomidat von 92 auf 128/Min. Die Atmung bleibt ruhig und schwankt zwischen 8 - 20/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,0 auf 36,6°C. Die Aufwachphase verläuft ohne Zwischenfälle. Der Hund ist nach 100 Min. post Metomidat gehfähig. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4 mg/kg KGW.

6. Versuch

Schäferhund No 9, weiblich, Gewicht: 39 kg, 10 Jahre
Die Prämedikation beträgt 7,8 ml Hypnorm^R und 1,0 mg Atropin. 15 Min. nach der Prämedikation werden 156 mg Metomidat verabreicht. Das Toleranzstadium wird 3 Min. nach der Metomidatverabreichung erreicht und hält 25 Min. an, dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Die Pulsfrequenz ist stabil, steigt

von 84 auf 104/Min. nach Metomidat (für 10 Min.). Die Atemfrequenz beträgt 20/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,9 auf 37,5°C. Die Aufwachphase wird von einer Hyperakusie begleitet. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4 mg/kg KGW.

7. Versuch

Beagle No 818, männlich, Gewicht: 13 kg, 6 Jahre
Die Prämedikation beträgt 2,6 ml Hypnorm^R und 0,3 mg Atropin. Nach 8 Minuten befindet sich der Hund in Seitenlage. 15 Min. nach der Prämedikation werden 75 mg Metomidat i.v. injiziert. Das Toleranzstadium hält 20 Min. an, dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Die Pulsfrequenz ist die ganze Zeit über stabil und schwankt zwischen 74 und 100/Min. Die Atmung ist ruhig mit einer Frequenz von 12 - 32/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,8°C auf 38,4°C. In der Aufwachphase waren für 7 Min. Myoklonien der Vorderextremitäten zu beobachten. 90 Min. nach Metomidat kann das Tier gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4,8 mg/kg KGW.

8. Versuch

Beagle No 655, männlich, Gewicht: 8,5 kg, 7 Jahre
Die Prämedikation beträgt 1,7 ml Hypnorm^R und 0,2 mg Atropin. 9 Min. später befindet sich das Tier in Seitenlage. Es werden 34 mg Metomidat injiziert. Das Toleranzstadium beträgt bei guter Analgesie und Muskelrelaxation, 25 Min. Nach der Prämedikation und während des Toleranzstadiums ist der Puls stabil mit einer Frequenz von 96-112/Min. Die At-

mung ist ruhig und schwankt von 20-32/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,5°C auf 37,1°C. In der Aufwachphase ist eine Hyperakusie nebst Hyperästhesie zu beobachten. 83 Min. nach Metomidat kann das Tier gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4mg/kg KGW.

9. Versuch

Schäferhund No 15, männlich, Gewicht: 27 kg, 5 Jahre
Die Prämedikation beträgt 5,4 ml Hypnorm^R und 0,37 mg Atropin. 15 Min. später werden 108 mg Metomidat i.v. appliziert. 15 Min. danach ist der ZZR anwesend und es wird um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Das Toleranzstadium dauert 25 Min. dabei sind Analgesie und Muskelrelaxation gut. Während Prämedikation und Toleranzstadium ist der Puls stabil und schwankt zwischen 84 - 120/Min. Die Atmung ist ruhig und schwankt zwischen 16-20/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 39,2 auf 38,6°C. 110 Min. nach der Metomidatgabe (Initialdosis) kann das Tier gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4 mg/kg KGW, es wurde ein Mal nachdosiert.

10. Versuch

Schäferhund No 5, männlich, Gewicht: 20 kg, 2Jahre
Die Prämedikation beträgt 4,0 ml Hypnorm^R und 0,5 mg Atropin. Sogleich (60 Sek.) nach der Metomidatinjektion (55 mg i.v.) befindet sich der Hund im Toleranzstadium, welches 20 Min. andauert. Muskelrelaxation und Analgesie sind gut, Der Puls ist stabil, die Frequenz steigt nach der Metomidatapplikation von 112 auf 128/Min., 5 Min. später fällt

sie auf 108. Die Atmung ist anfangs hechelnd und schwankt im Toleranzstadium zwischen 12-24/Min. Die Rektaltemperatur sinkt von 38,7°C auf 37,8°C. Die Aufwachphase verläuft ruhig. 103 Min. nach Metomidat kann der Hund gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 2,5 mg/kg KGW.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe sind zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 3 und 4 umfassen die Puls- und Atemfrequenz mit Mittelwert und Standardabweichung. In Abb. 1 und 2 ist der Mittelwert von Puls- und Atemfrequenz (mit Streuung), dargestellt.

Die Untersuchungen wurden auf Signifikanz geprüft und dabei wurde die Dosis von Metomidat/kg KGW errechnet (nach STUDENT). Prämedikation: 2 mg Fluanison und 0,04 mg Fentanyl-Base (Hynorm^R) kg KGW und 0,25 mg Atropin/10 kg KGW.

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 3,83 \\ s &= 0,909 \\ s_x &= 0,2875\end{aligned}$$

$$\frac{s}{\sqrt{n(10)}}$$

$$\begin{aligned}f &= n - 1 = 9 \quad t = 2,262 \\ \text{Dosis} &= 3,83 \pm 2,262 \cdot 0,2875 \\ \text{Dosis} &= 3,83 \pm 0,65\end{aligned}$$

Bei einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % beträgt der Mittelwert 3,83 mg/kg KGW. Die Dosis schwankt zwischen 3,18 und 4,45 mg/kg KGW.

DOSIERUNG UND WIRKUNG VON METOMIDAT MIT HYPNORM^R ALS PRÄMEDIKATION (0,2 ml/kg KGW)

Vers. Nr.	Einleitungsdosis Metomidat mg/kg KGW	Narkose-dauer Min.	Muskellrelaxation	Analgesie	Nebenerscheinungen	Temperaturabfall (von Prämedikation bis Nachschlafende)
1.	3,8	20	+++	+++	-	38,3°C bis 36,7°C
2.	4,8	15	+++	++	Myoklonien 7 Min. ++	38,2°C bis 36,7°C
3.	2,0	22	+++	+++	Hyperakusie++	38,6°C bis 38,0°C
4.	4,4	27	+++	+++	Atemstillstand 50 Sek.	39,0°C bis 37,8°C
5.	4,0	40	+++	+++	-	38,0°C bis 36,6°C
6.	4,0	25	+++	++	Hyperakusie++ Jaulen+	38,9°C bis 37,5°C
7.	4,8	20	+++	+++	Myoklonien 7 Min. ++	38,8°C bis 38,4°C
8.	4,0	25	+++	+++	-	38,5°C bis 37,1°C
9.	4,0	25	+++	+++	Hyperakusie+	39,2°C bis 38,6°C
10.	2,5	20	+++	+++	-	38,7°C bis 37,8°C
+	= gering					
++	= mittel					
+++	= stark					

Tabelle 3

PULSFREQUENZ/MIN UNTER METOMIDAT MIT HYPNORM^R PRÄMEDIKATION

Versuchs-Nr.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	s
0	92	80	92	80	92	80	92	120	120	80	92,8	$\pm 15,4$
5	88	88	92	76	92	86	92	112	116	92	93,4	$\pm 11,9$
10	88	104	88	76	92	96	92	100	112	112	96,0	$\pm 11,3$
15	84	120	84	76	128	120	80	100	112	112	101,6	$\pm 19,24$
20	92	140	72	72	100	116	76	96	112	120	99,6	$\pm 22,66$
25	100	120	68	72	96	118	84	92	118	128	99,6	$\pm 21,0$
30	120	116	68	84	96	118	92	96	108	96	99,4	$\pm 16,4$
35	140	112	72	86	92	118	92	100	84	112	100,8	$\pm 19,9$
40	160	112	76	92	92	108	100	104	92	100	103,6	$\pm 22,26$
45	124	116	88	88	92	104	104	110	92	100	101,8	$\pm 12,23$
50	116	116	96	82	84	104	118	116	96	100	102,8	$\pm 13,50$

Tabelle 4

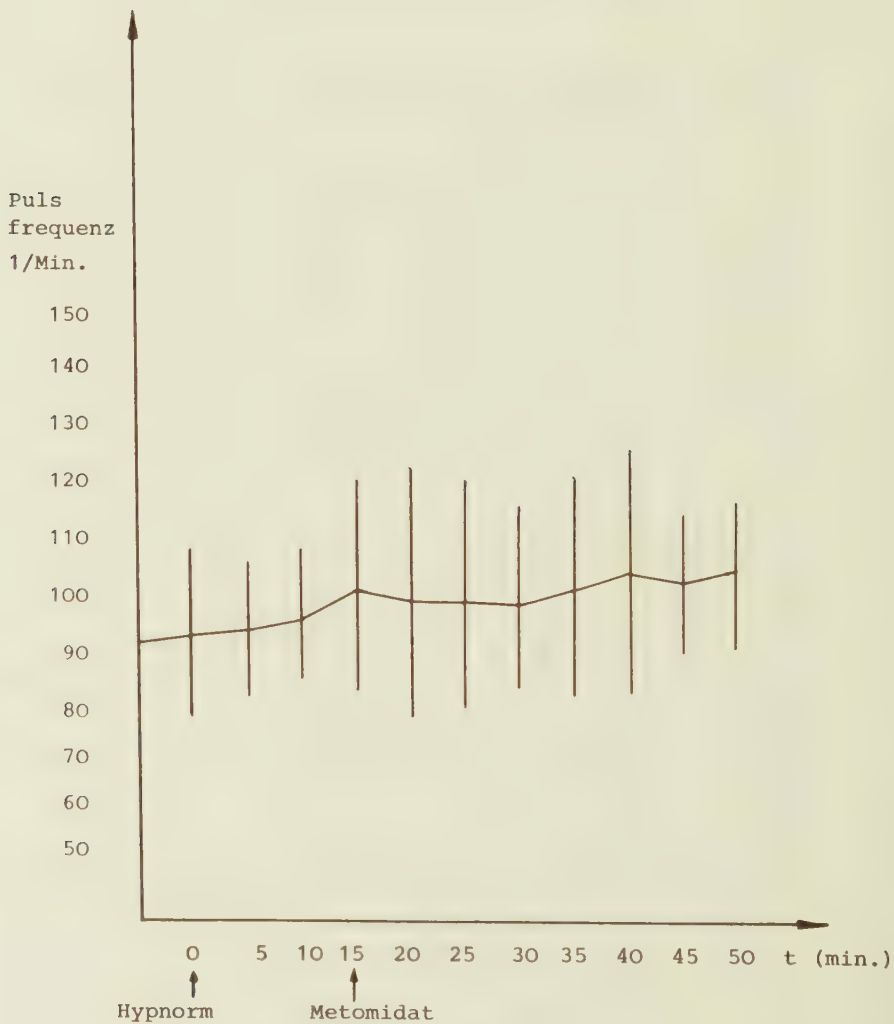
ATEMFREQUENZ/MIN UNTER METOMIDAT MIT HYPNORM^R PRÄMEDIKATION

Versuchs-Nr.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	s
0	20	24	20	100	32	40	20	32	168	180	69,6	$\pm 56,9$
5	20	28	24	92	32	44	24	36	152	160	61,12	$\pm 54,06$
10	20	32	28	80	40	44	40	32	148	140	60,5	$\pm 46,89$
15	20	28	32	0	60	80	80	32	148	132	61,2	$\pm 48,88$
20	24	24	20	16	20	24	20	28	144	120	44,0	$\pm 46,8$
25	20	24	20	20	16	20	20	24	40	116	32,0	$\pm 30,22$
30	16	20	28	24	8	20	20	20	16	20	19,2	$\pm 6,26$
35	24	24	32	32	8	20	24	20	20	16	22,0	$\pm 7,11$
40	20	28	36	80	8	20	64	24	16	20	31,6	$\pm 22,8$
45	16	32	44	84	8	24	80	28	20	20	35,6	$\pm 26,29$
50	8	32	48	84	8	28	100	28	24	20	38,0	$\pm 30,94$
55	16	32	48	88	8	32	160	28	28	28	46,8	$\pm 45,29$
60	20	32	52	88	12	40	160	32	28	32	49,6	$\pm 44,02$

Abb. 1

Mittelwerte der Pulsfrequenz mit Standardabweichung
bei der Metomidat-Narkose mit Hypnorm^R als Prämedikation



Zusammenfassung (siehe Tabelle 2)

Die Einschlafphase verlief in 9 Versuchen ruhig, bei einem Hund wurde ein initialer Atemstillstand von 50 Sek. beobachtet, das Tier atmet nach 50 Sek. spontan weiter. Die durchschnittliche Narkosedauer (Toleranzstadium) beträgt 23 Min. mit Schwankungen zwischen 17 - 40 Min. Während der Narkose waren Muskelrelaxation und Analgesie gut. Die Pulsfrequenz erhöhte sich in 30 % der Fälle nach Metomidat geringgradig um 23,3 Pulsschläge/Min. 5 - 10 Min. später liegt die Pulsfrequenz wieder bei den Ausgangswerten.

Die Atemfrequenz schwankte im Toleranzstadium zwischen 8 - 24/Min. In einem Fall wurde ein Atemstillstand von 50 Sek. nach der Metomidatgabe verzeichnet.

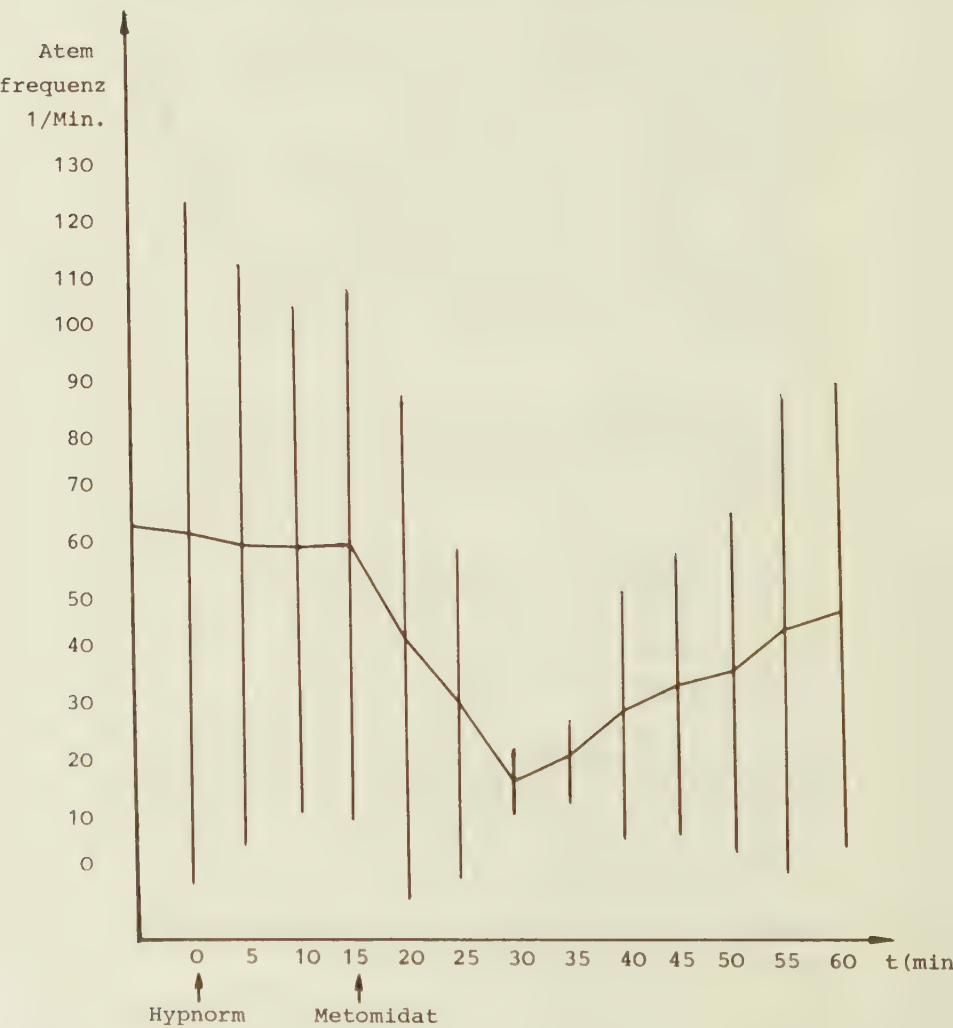
Die Rektaltemperatur fiel durchschnittlich um $1,5^{\circ}\text{C}$, von der Prämedikation bis zum Wachwerden.

Es wurde in einem Fall um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert.

In der Aufwachphase waren in zwei Fällen Myoklonien der einen bzw. beider Vorderextremitäten zu beobachten. Die Dauer betrug in beiden Fällen 7 Min. Die Aufwachphase wurde von einer Hyperakusie begleitet. Sie bestand in einem Fall zusammen mit einer Hyperästhesie. Durchschnittlich 95 Min. nach der Metomidatinjektion konnten die Tiere gehen.

Abb. 2

Mittelwerte der Atemfrequenz mit Standardabweichungen
bei der Metomidat-Narkose mit Hypnorm^R als Prämedikation



8. Versuchsreihe mit Propionyl-Promazin (Combelen^R) und Methadon (Polamivet^R) als Prämedikation

1. Versuch

Beagle No 655, männlich, Gewicht: 8,5 kg, 7 Jahre
Prämedikation: 0,085 ml Propionyl-Promazin und 1,7 ml Methadon. 10 Min. später befindet sich das Tier in Seitenlage. 15 Min. nach der Prämedikation werden 55 mg Metomidat injiziert. Die Einschlafphase verläuft ruhig. 60 Sek. nach der Metomidatgabe befindet sich das Tier im Toleranzstadium, welches 50 Min. anhält. Dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Der Puls ist stabil und schwankt im Toleranzstadium von 72 - 96/Min. Die Atmung ist ruhig mit einer Frequenz von 8 - 16/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,0°C bis 35,3°C. 125 Min. nach der Metomidatinjektion kann der Hund gehen. Die Metomidat-Initialdosis beträgt 6,4 mg/kg KGW.

2. Versuch

Schäferhund No 4, männlich, Gewicht: 34 kg, 5 Jahre
Prämedikation: 0,15 ml Propionyl-Promazin und 6,8 ml Methadon. 15 Min. später werden 135 mg Metomidat i.v. verabreicht. 15 Min. nach der Metomidat-Initialdosis werden 70 mg Metomidat nachinjiziert (da der ZZR einsetzte). Das Toleranzstadium beträgt 60 Min., dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Die Pulsfrequenz steigt von 92 auf 106/Min. nach der Metomidat-Initialdosis. Die Atemfrequenz schwankt zwischen 8 - 12/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,7°C auf 36,0°C. In der Aufwachphase ist der Hund

geräuschempfindlich. 210 Min. nach Metomidat (Initialdosis) kann der Hund gehen. Die Initialdosis beträgt 4 mg/kg KGW, eine Nachdosierung wurde vorgenommen.

3. Versuch

Schäferhund No 6, männlich, Gewicht: 27 kg, 3 Jahre
Prämedikation: 0,135 ml Propionyl-Promazin und 5,4 ml Methadon. 10 Min. danach befindet sich das Tier in Brustlage. Es werden 81 mg Metomidat verabreicht. Die Einschlafphase verläuft ruhig. 40 Sek. nach der Metomidatgabe befindet sich das Tier im Toleranzstadium, 15 Min. später werden 40,5 mg Metomidat nachinjiziert. Das Toleranzstadium beträgt 40 Min. dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Der Puls ist während Prämedikation und Narkose stabil, und liegt zwischen 72 - 92/Min. Die Atemfrequenz schwankt zwischen 12 - 32/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 39,5°C (Tier sehr aufgeregt) bis 36,5°C. 180 Min. nach der Metomidatinjektion kann der Hund gehen. Die Metomidat-Initialdosis beträgt 6,4 mg/kg KGW.

4. Versuch

Schäferhund No 2, männlich, Gewicht: 25 kg, 7 Jahre
Prämedikation: 0,125 ml Propionyl-Promazin und 5,0 ml Methadon. Es werden 150 mg Metomidat verabreicht. 15 Min. später ist eine Nachdosierung erforderlich. Nach der Nachdosierung werden 10 Min. Myoklonien der Vorderextremitäten beobachtet (Frequenz von 1 Muskelzuckung/20 Sek.). Der Puls ist stabil und schwankt zwischen 80-84/Min., die Atmung schwankt

von 8 - 12/Min. Das Toleranzstadium hält 30 Min. an, dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Die Rektaltemperatur fällt von $38,6^{\circ}\text{C}$ auf $36,8^{\circ}\text{C}$. In der Aufwachphase ist eine Hyperakusie zu beobachten. 4 Stunden nach der Metomidat-Initialdosis kann der Hund gehen. Die Metomidat-Initialdosis beträgt 6 mg/kg KGW.

5. Versuch

Schäferhund No 39, männlich, Gewicht: 21 kg, 6 Jahre
Prämedikation: 0,105 ml Propionyl-Promazin und 4,2 ml Methadon. Die Einschlafphase verläuft ruhig. Es werden 84 mg Metomidat injiziert. 15 Min. nach der Initialdosis werden 40 mg Metomidat nachdosiert. Das Toleranzstadium beträgt 45 Min. dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Die Pulsfrequenz erhöht sich von 96 auf 120/Min. nach der Metomidat-Initialdosis. Die Atmung ist während der Prämedikation hechelnd beträgt im Toleranzstadium jedoch 8 bis 12 Atemzüge/Min. Die Rektaltemperatur fällt von $38,8^{\circ}\text{C}$ auf $37,2^{\circ}\text{C}$. In der Aufwachphase ist eine ausgeprägte Hyperakusie zu beobachten. 150 Min. nach Metomidat kann der Hund gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4 mg/kg KGW.

6. Versuch

Schäferhund No 5, weiblich, Gewicht: 20 kg, 2 Jahre
Prämedikation 0,1 ml Propionyl-Promazin und 5,4 ml Methadon. Die Einschlafphase verläuft ruhig. Es werden 80 mg Metomidat injiziert. 15 Min. später wird um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert dabei werden 2 Min. Myoklonien der Vorderextremitäten

beobachtet (1 Muskelzucken/30 Sek.). Das Toleranzstadium ist von 25 Min. Dauer. Der Puls erhöht sich nach der Metomidat-Initialdosis von 100 auf 126 Min., normalisiert sich nach 3 Min. wieder (d.h. 88/Min.). Die Atmung ist ruhig und schwankt zwischen 12-16/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,6°C auf 37,5°C. 200 Min. nach der Metomidat-Initialdosis kann der Hund gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4 mg/kg KGW.

7. Versuch

Schäferhund No 9, weiblich, Gewicht: 39kg, 10 Jahre
Prämedikation: 0,195 ml Propionyl-Promazin und 7,8 ml Methadon. Die Einschlafphase verläuft ruhig. Es werden 160 mg Metomidat appliziert. Das Toleranzstadium beträgt 15 Min. dabei sind Analgesie und Muskelrelaxation gut. Der Puls erhöht sich nach der Metomidatgabe von 100 auf 120/Min. und fällt nach 3 Min. wieder auf 100/Min. Die Atemfrequenz schwankt zwischen 8-20/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,5°C auf 38,0°C. In der Aufwachphase ist der Hund geräuschempfindlich. 180 Min. nach der Metomidatgabe kann der Hund gehen. Die Metomidat-Initialdosis beträgt 4,1 mg/kg KGW.

8. Versuch

Schäferhund No 15 weiblich, Gewicht: 15kg, 5 Jahre
Prämedikation: 0,07 ml Propionyl-Promazin und 3,0 ml Methadon. 15 Min. später werden 50 mg Metomidat verabreicht. 14 Min. später werden 25 mg Metomidat nachinjiziert. Das Toleranzstadium beträgt 30 Min. dabei sind Muskelrelaxation und Analgesie gut. Die Pulsfrequenz ist stabil und schwankt zwischen 88 und 104/

Min. Die Atemfrequenz ist ruhig und schwankt zwischen 12-28/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,6°C auf 37,5°C. Die Aufwachphase wird von einer Hyperakusie begleitet. 4 Stunden nach der Metomidat-Initialdosis kann das Tier gehen. Die Metomidat-Initialdosis beträgt 3,79 mg/kg KCW.

9. Versuch

Beagle No 818, männlich, Gewicht: 14 kg, 6 Jahre
Prämedikation: 0,07 ml Propionyl-Promazin und 3,0 ml Methadon. Es werden 75 mg Metomidat injiziert 15 Min. später wurde um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Dabei wurden vereinzelte Myoklonien der Vorderextremitäten beobachtet (1 Muskelzuckung/60 Sek., Dauer 3 Min.) Das Toleranzstadium beträgt 35 Min. mit guter Analgesie und Muskelrelaxation. Der Puls ist nicht stabil und schwankt frequenzmäßig von 80 - 160/Min. Die Atmung ist ruhig und schwankt zwischen 16 - 20/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 39,0°C auf 37,5°C. 120 Min. nach der Metomidatapplikation kann das Tier gehen. Die Metomidat-Initialdosis beträgt 5,3 mg/kg KGW.

10. Versuch

Beagle No 609, weiblich, Gewicht: 8 kg, 6 Jahre
Prämedikation: 0,04 ml Propionyl-Promazin und 1,6 ml Methadon. Es werden 35 mg Metomidat verabreicht. 15 Min. später wird um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Das Toleranzstadium beträgt 25 Min. Der Puls ist nicht stabil und schwankt zwischen 110 - 176/Min. Die Atmung ist stabil mit einer Durchschnittsfrequenz von 16/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,7°C auf 37,1°C. In der Aufwachphase

zeigt der Hund 4 Min. Myoklonien der Vorderextremitäten (1/50 Sek.). Die Aufwachphase wird von einer Geräuschempfindlichkeit begleitet. 120 Min. nach der Metomidatinjektion kann das Tier gehen. Die Metomidat-Initialdosis beträgt 4,37 mg/kg KGW.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe sind zusammenfassend in Tabelle 5 dargestellt. Tabelle 6 und 7 umfassen die Puls- und Atemfrequenz mit Mittelwert und Standardabweichung. In Abb. 3 und 4 ist der Mittelwert von Puls- und Atemfrequenz (mit Streuung), dargestellt. Die Untersuchungen wurden auf Signifikanz geprüft, dabei wurde die Dosis Metomidat/kg KGW errechnet (nach STUDENT). Prämedikation: 0,05 ml/10 kg KGW Propionyl-Promazin und 0,5 mg Methadon/kg KGW.

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 4,603 \\ s &= 0,9627 \\ sx &= 0,9627 = 0,304439 \\ &\quad \sqrt{10} \\ f &= 2,262 \\ \text{Dosis} &= \pm 2,262 \cdot 0,306 = 4,603 \pm 0,688\end{aligned}$$

Bei einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % beträgt der Mittelwert 4,603 Metomidat/kg KGW ($\pm 0,688$).

Zusammenfassung (siehe Tabelle 5)

Die Einschlafphase verlief in allen 10 Fällen ruhig. Die durchschnittliche Narkosedauer beträgt 39 Min. mit Schwankungen zwischen 25 - 60 Min. Während der Narkose sind Analgesie und Muskelrelaxation gut.

Die Pulsfrequenz erhöht sich nach der Metomidat-Initialdosis in 3 Fällen geringgradig um durchschnittlich 25 Pulsschläge/Min. (siehe Tabelle 6).

Die Atemfrequenz im Toleranzstadium ist ruhig und schwankt von 8 - 24 (im Durchschnitt) /Min. (Tabelle 10).

Die Rektaltemperatur fällt um $2,1^{\circ}\text{C}$. In 2 Fällen waren nach der Metomidatnachdosierung Myoklonien für jeweils 2 und 10 Minuten, aufgetreten. Frequenz der Myoklonien 1/25 Sek. Die Aufwachphase wurde von einer Hyperakusie begleitet, in einem Fall waren Myoklonien der beiden Vorderextremitäten 4 Min. zu beobachten. In 9 der 10 Fälle wurde um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Die durchschnittliche Nachschlafdauer beträgt 110 Min.

Tabelle 5

DOSIERUNG UND WIRKUNG VON METOMIDAT MIT PROPIONYL-PROMAZIN (0,05 ml/10 kg/KGW) UND METHADON (0,2 ml/kg KGW) ALS PRÄMEDIKATION

Vers. Nr.	Einleitungsdosis Metomidat mg/kg KGW	Narkose-dauer Min.	Muskelrelaxation	Analgesie	Nebenerscheinungen	Temperaturabfall (von Prämedikation bis Nachschlafende)
1	6,4	50	+++	+++	-	38,0°C bis 35,3°C
2	4,0	40	+++	+++	-	39,5°C bis 36,5°C
3	4,0	60	+++	+++	Hyperakusie+	38,7°C bis 36,0°C
4	6,0	30	+++	+++	Myoklonien 10 Min. +	38,6°C bis 36,8°C
5	4,0	45	+++	+++	Hyperakusie+	38,8°C bis 37,2°C
6	4,0	25	+++	+++	Hyperakusie+	38,6°C bis 37,5°C
7	4,1	50	+++	+++	Hyperakusie+	38,5°C bis 38,0°C
8	3,79	30	+++	+++	-	38,6°C bis 37,5°C
9	5,3	35	+++	+++	-	39,0°C bis 37,5°C
10	4,37	25	+++	+++	Myoklonien+ 4 Min.	38,7°C bis 37,1°C

+ = gering

++ = mittel

+++ = stark

Tabelle 6

PULSFREQUENZ/MIN UNTER METOMIDAT MIT PROPIONYL-PROMAZIN UND METHADON PRÄMEDIKATION

Vers.-Nr.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	s
0	120	96	92	76	100	80	96	88	88	108	94,4	$\pm 12,95$
5	112	104	80	120	120	88	104	120	80	112	104	$\pm 16,0$
10	100	100	92	120	100	92	120	120	80	108	103,2	$\pm 13,7$
15	96	80	100	92	96	108	100	112	120	160	106,4	$\pm 21,84$
20	80	76	84	88	120	100	104	100	120	156	102,8	$\pm 24,15$
25	80	72	92	92	100	126	96	104	160	152	107,4	$\pm 29,39$
30	80	76	126	96	100	104	112	92	120	176	108,2	$\pm 28,67$
35	72	84	100	84	92	100	108	92	108	512	99,2	$\pm 21,73$
40	72	80	80	84	88	100	88	80	160	116	94,8	$\pm 26,06$
45	72	92	76	80	100	96	80	96	140	164	99,6	$\pm 29,72$
50	68	80	84	80	120	100	140	80	120	100	97,2	$\pm 23,09$

Zeit
in.

Abb. 3

Mittelwerte der Pulsfrequenz mit Standartabweichungen
bei der Metomidat-Narkose, mit Propionyl-Promazin u. Methadon
als Prämedikation

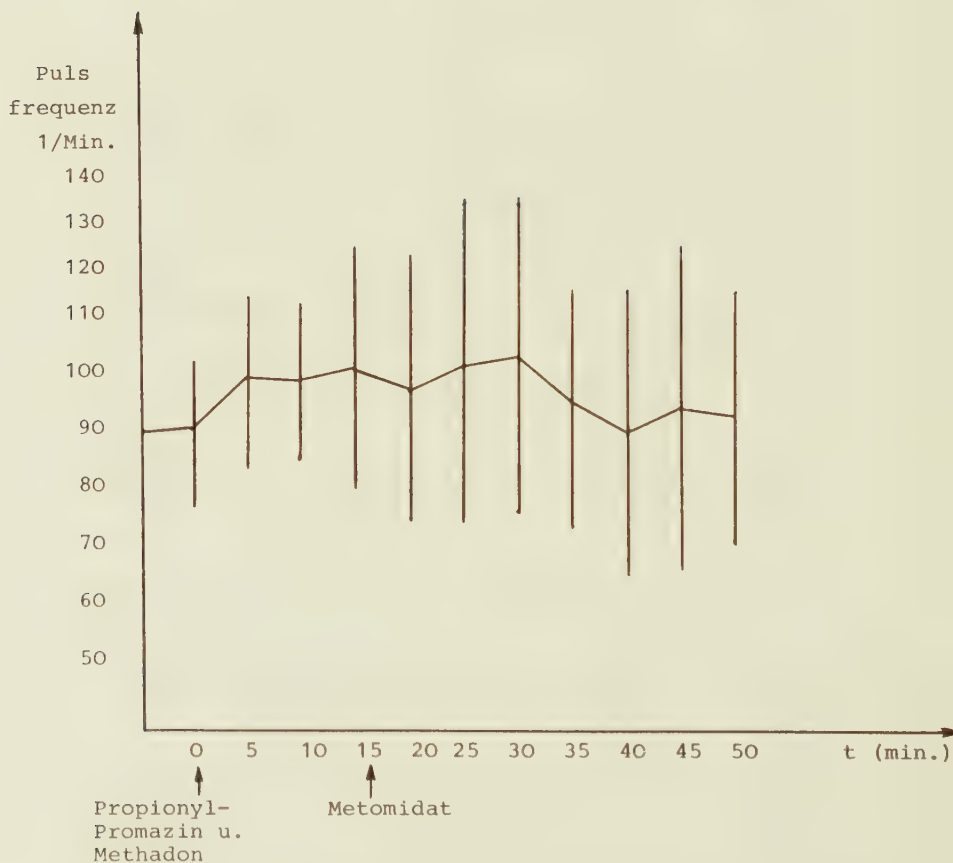


Tabelle 7

ATEMFREQUENZ/MIN UNTER METOMIDAT MIT PROPIONYL-PROMAZIN UND METHADON PRÄMIKATION

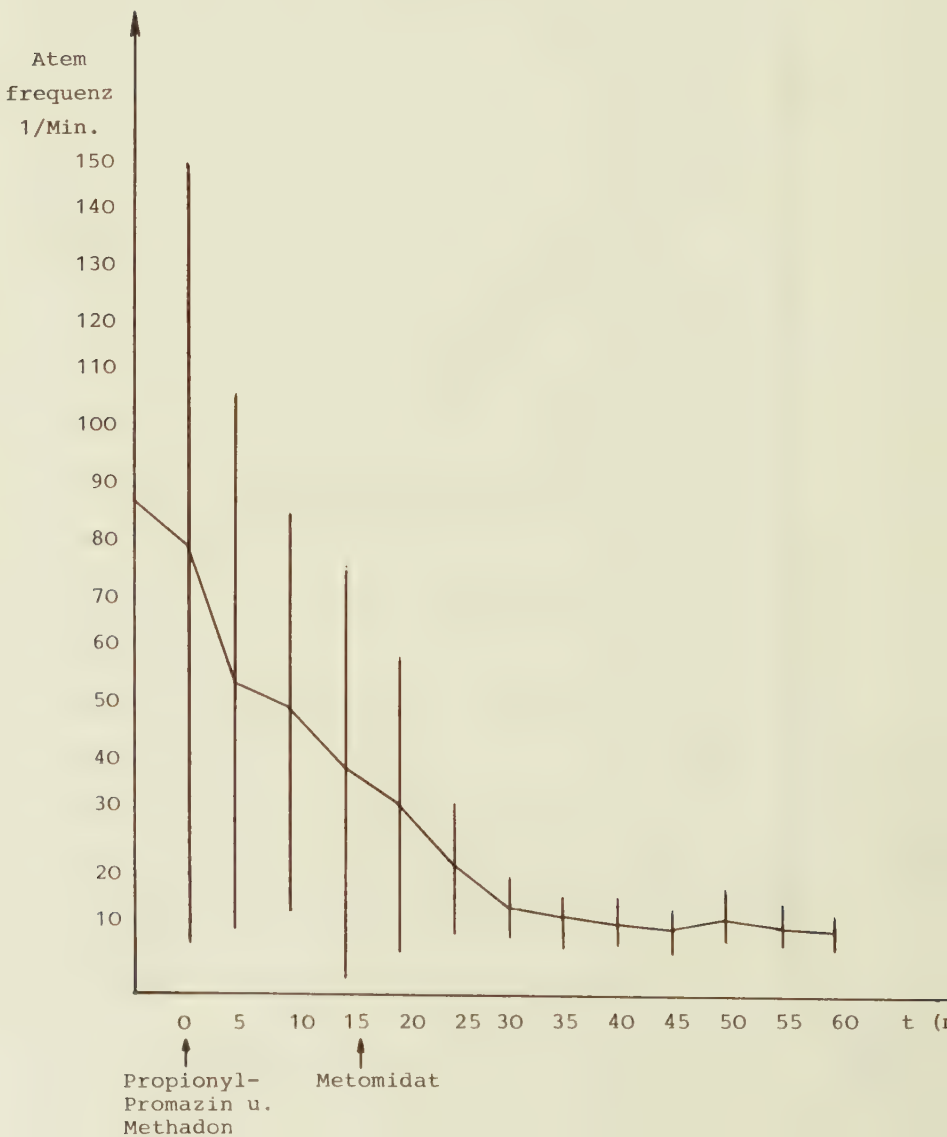
Vers.-Nr.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	s
0	30	200	32	20	180	160	92	40	28	20	80,2	$\pm 72,46$
5	28	120	120	16	32	60	20	28	84	12	52	$\pm 41,91$
10	28	120	44	12	12	60	8	60	80	12	50,5	$\pm 36,57$
15	16	92	40	8	12	100	8	12	88	16	39,2	$\pm 38,54$
20	16	64	44	8	12	60	8	12	84	16	32,4	$\pm 28,12$
25	16	36	40	8	12	32	12	12	32	16	21,6	$\pm 11,96$
30	12	24	16	8	8	16	20	12	20	12	14,8	$\pm 5,35$
35	8	20	12	8	8	12	20	12	16	16	13,2	$\pm 4,64$
40	8	16	8	8	8	16	16	12	20	16	12,8	$\pm 4,54$
45	8	12	8	8	6	12	16	12	16	16	11,4	$\pm 3,78$
50	12	20	8	8	8	12	24	12	16	16	13,6	$\pm 5,34$
55	16	12	8	8	8	12	12	12	20	16	12,4	$\pm 3,98$
60	12	12	8	8	8	12	12	12	16	16	11,6	$\pm 2,95$

Zeit
n
in.

Abb. 4

Mittelwerte der Atemfrequenz mit Standardabweichungen
bei der Metomidat-Narkose mit Propionyl-Promazin u. Methadon
als Prämedikation



9. Versuchsreihe mit Thalamonal^R als Prämedikation

1. Versuch

Beagle No 655, männlich, Gewicht: 8 kg, 7 Jahre
Prämedikation: 3,2 ml Thalamonal^R. 10 Min. später befindet sich das Tier in Seitenlage. Es werden 40 mg Metomidat appliziert. Die Einschlafphase verläuft ruhig, 30 Sek. nach Metomidat befindet sich das Tier im Toleranzstadium, welches bei einer Nachdosierung (8 Min. nach der Initialdosis) 20 Min. anhält. Analgesie und Muskelrelaxation sind gut. Der Puls ist stabil und schwankt zwischen 100 - 112/Min. Die Atmung ist ruhig mit einer Frequenz von 1 - 16/Min., die Rektaltemperatur fällt von 38,6°C auf 37,9°C. In der Aufwachphase sind für 2 Min. Myoklonien der Vorderextremitäten zu beobachten (Frequenz von 2 Myoklonien/Min.). 80 Min. nach Metomidat kann das Tier gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 5,0 mg/kg KGW, eine Nachdosierung wurde vorgenommen.

2. Versuch

Beagle No 609, weiblich, Gewicht: 8 kg, 6 Jahre
Prämedikation: 3,2 ml Thalamonal^R. Es werden 40 mg Metomidat appliziert, nach 10 Min. wird um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Das Toleranzstadium beträgt bei guter Analgesie und Muskelrelaxation, 35 Min. Die Pulsfrequenz liegt zwischen 64 - 80/Min., die Atmung 16 - 24/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,8°C auf 37,5°C. In der Aufwachphase sind 30 Min. Myoklonien der Extremitäten zu beobachten. 85 Min. nach der Initialdosis-Metomidat kann das Tier gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt bei einer Nachdosierung 5,0 mg/kg KGW.

3. Versuch

Schäferhund No 9, weiblich, Gewicht: 39 kg, 10 Jahre
Prämedikation: 15,0 ml Thalamonal^R. Es werden 195 mg Metomidat injiziert, 10 Min. später wird um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Das Toleranzstadium beträgt bei guter Muskelrelaxation und Analgesie, 35 Min. Der Puls ist stabil und schwankt zwischen 72 - 84/Min. Die Atmung ist ruhig mit einer Durchschnittsfrequenz von 12/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 39,0°C auf 38,5°C. Nach Metomidat zeigte der Hund Myoklonien der Vorderextremitäten (2 Min., Frequenz 1/30 Sek.). 100 Min. nach der Metomidatgabe kann der Hund gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 5 mg/kg KGW, es wurde ein Mal nachdosiert.

4. Versuch

Schäferhund No 6, männlich, Gewicht: 27 kg, 3 Jahre
Prämedikation 10,8 ml Thalamonal^R. Es werden 135 mg Metomidat appliziert, 10 Min. später wird um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Das Toleranzstadium beträgt 20 Min. Der Puls ist stabil und schwankt zwischen 68 - 76/Min. Die Atmung schwankt zwischen 8-60 Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,8°C auf 37,3°C. In der Aufwachphase ist eine Hyperakusie zu beobachten. 100 Min. nach Metomidat kann der Hund gehen. Die Initialdosis beträgt bei einer Nachdosierung, 5,0 mg/kg KGW.

5. Versuch

Schäferhund No 4, männlich, Gewicht: 36 kg, 5 Jahre
Prämedikation: 14,5 ml Thalamonal^R. Es werden 6,94

mg/kg KGW Metomidat verabreicht. Die Einschlafphase verläuft ruhig, 60 Sek. nach der Metomidatinjektion befindet sich der Hund im Toleranzstadium welches 18 Min. (bei 1 Nachdosierung; 7 Min. nach der Initialdosis), anhält. Analgesie und Muskelrelaxation sind gut. Während der Narkose ist der Puls unstabil und schwankt zwischen 64 und 120/Min. Die Atmung ist ruhig und schwankt zwischen 8 - 28/Min. Die Rektaltemperatur fällt von $38,2^{\circ}\text{C}$ auf $37,6^{\circ}\text{C}$. 150 Min. nach der Metomidat-Initialdosis kann der Hund gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 6,94 mg/kg KGW (bei 1 Nachdosierung).

6. Versuch

Schäferhund No 2, männlich, Gewicht: 26 kg, 7 Jahre
Prämediaktion: 10,4 ml Thalamonal^R. Es werden 150 mg Metomidat appliziert. 9 Min. später wird um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Im Toleranzstadium, welches 21 Min. beträgt, sind Analgesie und Muskelrelaxation gut. Der Puls ist während der Narkose stabil und schwankt zwischen 76 - 92/Min., die Atmung ist unruhig und schwankt im Toleranzstadium zwischen 12 - 60/Min. Die Rektaltemperatur fällt von $39,3^{\circ}\text{C}$ auf $38,6^{\circ}\text{C}$. In der Aufwachphase sind 7 Min. Myoklonien der Vorderextremitäten zu beobachten (Frequenz 30 Muskelzuckungen/Min.). 180 Min. nach der Metomidat-Initialdosis kann das Tier gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 5,76 mg/kg KGW. Es wurde 1 Mal nachdosiert.

7. Versuch

Schäferhund No 39, männlich, Gewicht: 22 kg, 6 Jahre

Prämedikation: 8,8 ml Thalamonal^R. Es werden 100 mg Metomidat appliziert. Das Toleranzstadium beträgt bei guter Analgesie und Muskelrelaxation 20 Min. 7 Min. nach der Initialdosis-Metomidat wurde nachdosiert. Der Puls ist stabil und schwankt zwischen 72 - 92/Min. Die Atmung ist im Toleranzstadium ruhig und schwankt zwischen 8 - 12/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 39,0°C auf 38,3°C. In der Aufwachphase ist eine Hyperakusie zu beobachten. 80 Min. nach der Metomidat-Initialdosis kann das Tier gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 4,5 mg/kg KGW (1 Nachdosierung).

8. Versuch

Beagle No 818, männlich, Gewicht: 14 kg, 6 Jahre
Prämedikation: 5,6 ml Thalamonal^R. Es werden 70 mg Metomidat verabreicht. 40 Sek. später befindet sich der Hund im Toleranzstadium welches 19 Min. andauert, dabei sind Analgesie und Muskelrelaxation gut. Der Puls ist stabil und steigt nach der Metomidatinjektion (Initialdosis) von 88 auf 140/Min. Die Atmung ist ruhig bei einer Durchschnittsfrequenz von 12/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,8°C auf 37,5°C. 120 Min. nach Metomidat kann der Hund gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 5 mg/kg KGW (1 Nachdosierung).

9. Versuch

Schäferhund No 15, weiblich, Gewicht: 15 kg, 5 Jahre
Prämedikation: 5,6 ml Thalamonal^R. Metomidat 70 mg
9 Min. nach der Initialdosis wird nachdosiert. Das Toleranzstadium beträgt bei guter Analgesie und

Muskelrelaxation, 20 Min. Der Puls ist stabil und schwankt während der Narkose zwischen 52 - 64/Min. Die Atmung ist ruhig, steigt jedoch nach der Metomidatgabe (bis 100/Min.) um sich danach zu normalisieren (8 - 12/Min.). Die Rektaltemperatur fällt von 38,9°C auf 37,8°C. 110 Min. nach der Metomidatinjektion kann der Hund gehen. Die Initialdosis Metomidat beträgt 5,0 mg/kg KGW (1 Nachdosierung).

10 Versuch

Schäferhund No 5, weiblich, Gewicht/ 28 kg, 2 Jahre
Prämedikation: 11,2 ml Thalamonal^R. Metomidat 100 mg.
Nach 8,5 Min. werden 50 mg Metomidat nachdosiert.
Das Toleranzstadium beträgt 25 Min. Der Puls ist stabil und schwankt in der Narkose zwischen 64 - 80/Min. Die Atmung ist ruhig mit einer Frequenz von 8/Min. Die Rektaltemperatur fällt von 38,7°C auf 38,2°C. 100 Min. nach der Metomidatinjektion kann das Tier gehen. Die Initialdosis-Metomidat beträgt 3,59 mg/kg KGW (bei 1 Nachdosierung).

Die Ergebnisse der Versuchsreihe sind zusammenfassend in Tabelle 8 dargestellt. Tabelle 9 und 10 umfassen die Puls- und Atemfrequenz mit Mittelwert und Standardabweichung. In Abb. 5 und 6 ist der Mittelwert von Puls- und Atemfrequenz mit Streuung, dargestellt. Die Untersuchungen wurden auf Signifikanz geprüft, dabei wurde die Dosis Metomidat/kg KGW (nach STUDENT) errechnet.

$\bar{x}$ = 5,082
s = 0,853
sx = 0,269
f = 2,262
Dosis = 5,0829 $\pm$ 0,608

Bei einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % beträgt der Mittelwert 5,032 Metomidat/kg KGW.

Zusammenfassung (siehe Tabelle 8)

Die Einschlafphase verlief in allen 10 Fällen ruhig. Die durchschnittliche Narkosedauer betrug 19,8 Min. mit Schwankungen zwischen 17 - 25 Min. Während der Narkose waren Analgesie und Muskelrelaxation gut. Die Pulsfrequenz erhöhte sich in 2 Fällen nach der Metomidatgabe (Initialdosis) um jeweils 20 bzw. 52 Pulsschläge/Min. (siehe Tabelle 9). Die Atemfrequenz war im Toleranzstadium ruhig und stieg in 2 Fällen nach der Metomidatgabe bis 100/Min (siehe Tabelle 10). Die Rektaltemperatur fiel durchschnittlich um 1,3°C. In einem Fall waren nach der Metomidatgabe für 2 Min. Myoklonien zu beobachten. Bei 3 Tieren waren in der Aufwachphase Myoklonien von 2 bzw. 7 und 30 Min. zu beobachten. In allen Versuchen wurde um die Hälfte der Initialdosis nachdosiert. Der Nachschlaf dauerte im Durchschnitt 80 Min.

Tabelle 8

DOSIERUNG UND WIRKUNG VON METOMIDAT MIT THALAMONAL^R ALS PRÄMEDIKATION (0,4 ml/kg KGW)

Vers. Nr.	Einleitungsdosis Metomidat mg/kg KGW	Narkose-dauer Min.	Muskelrelaxation	Analgesie	Nebenerscheinungen	Temperaturabfall (von Prämedikation bis Nachschlafende)
1	5,0	20	+++	++	Myoklonien+ 2 Min.	38,6°C bis 37,9°C
2	5,0	18	+++	++	Myoklonien+++ 30 Min.	38,8°C bis 37,5°C
3	5,0	17	+++	+++	Myoklonien+ 2 Min.	39,0°C bis 38,5°C
4	5,0	20	+++	++	Hyperakusie	38,8°C bis 37,3°C
5	6,94	18	+++	+++	-	38,2°C bis 37,6°C
6	5,76	21	+++	++	Myoklonien+	39,3°C bis 38,0°C
7	4,54	20	+++	++	Hyperakusie	39,0°C bis 38,3°C
8	5,0	19	+++	++	Hyperakusie	38,8°C bis 37,5°C
9	5,0	20	+++	+++	Hyperakusie	38,9°C bis 37,8°C
10	3,59	25	+++	++	-	38,7°C bis 38,2°C

+ = gering

++ = mittel

+++ = stark

Tabelle 9

PULSFREQUENZ/MIN UNTER METOMIDAT MIT THALAMONAL^R PRÄMEDIKATION

Vers.-Nr.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	s
0	112	84	92	104	92	108	88	76	136	100	99,2	$\pm 17,05$
5	108	84	100	104	72	108	104	76	48	120	92,4	$\pm 21,86$
10	112	100	78	80	80	88	100	88	68	74	86,8	$\pm 13,64$
15	100	80	80	68	100	76	76	88	64	74	80,6	$\pm 12,15$
20	100	78	84	72	120	76	72	140	60	64	86,6	$\pm 25,79$
25	104	60	76	76	100	84	76	144	64	80	86,4	$\pm 24,45$
30	112	80	72	72	96	80	84	124	60	80	86,0	$\pm 19,44$
35	108	72	72	72	88	80	92	120	56	76	83,6	$\pm 19,0$
40	100	72	72	68	72	84	76	104	56	72	77,6	$\pm 14,63$
45	104	88	72	72	64	92	72	112	52	76	80,4	$\pm 18,42$
50	100	92	80	72	64	76	64	96	52	76	77,2	$\pm 15,32$

ATEMREQUENZ/MIN UNTER METOMIDAT MIT THALAMONAL^R PRÄMIKATION

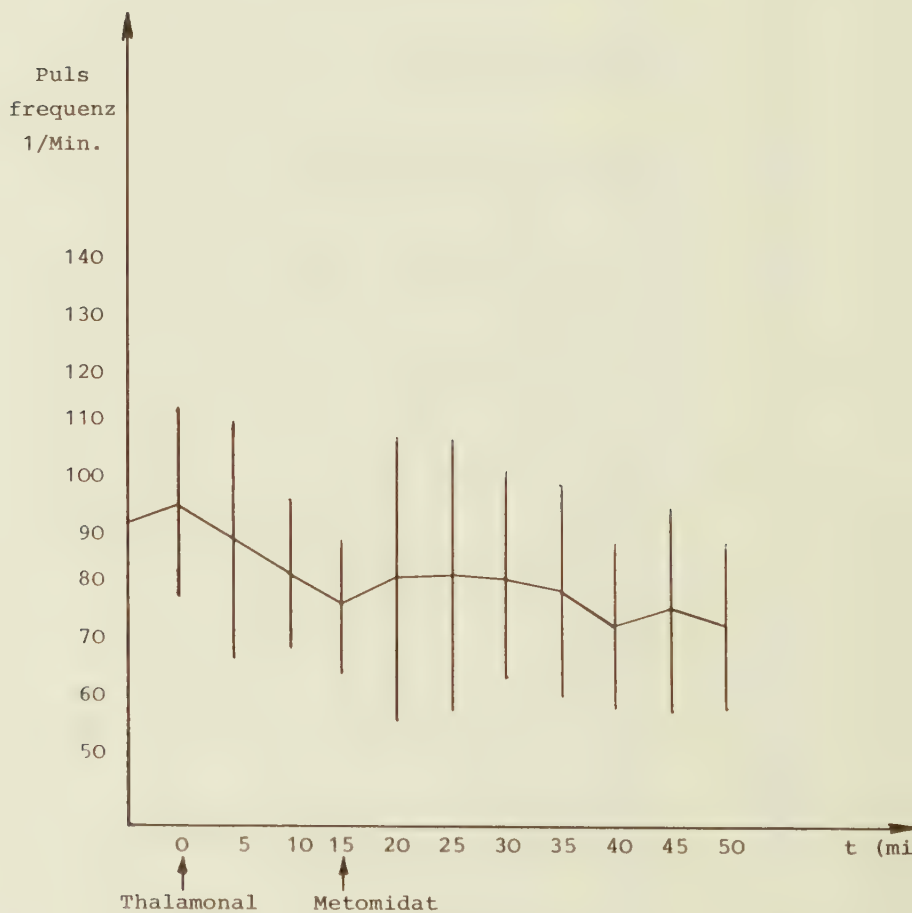
Vers.-Nr.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	s
0	28	160	180	200	160	200	28	120	28	28	113,2	$\pm 76,73$
5	28	40	180	180	140	180	48	32	16	36	88,0	$\pm 71,97$
10	24	40	140	16	160	160	40	100	16	4	84,4	$\pm 66,0$
15	20	40	12	100	88	160	8	80	100	4	61,2	$\pm 52,19$
20	16	80	12	88	68	160	8	60	72	8	59,0	$\pm 49,0$
25	16	60	12	68	48	100	8	32	48	8	40,0	$\pm 30,52$
30	16	60	12	60	28	72	6	16	12	8	29,0	$\pm 25,0$
35	16	32	8	60	20	60	8	12	12	8	23,6	$\pm 20,52$
40	16	28	8	48	16	40	8	8	12	8	19,2	$\pm 14,58$
45	12	16	12	20	12	24	12	12	8	8	13,6	$\pm 5,06$
50	12	24	12	20	8	20	8	16	8	8	13,6	$\pm 6,02$
55	8	24	12	8	12	12	8	12	8	12	11,6	$\pm 4,79$
60	12	20	12	24	12	12	8	16	8	8	13,2	$\pm 5,35$

it
n.

Abb. 5

Mittelwerte der Pulsfrequenz mit Standartabweichungen
bei der Metomidat-Narkose mit Thalamonal^R als Prämedikation

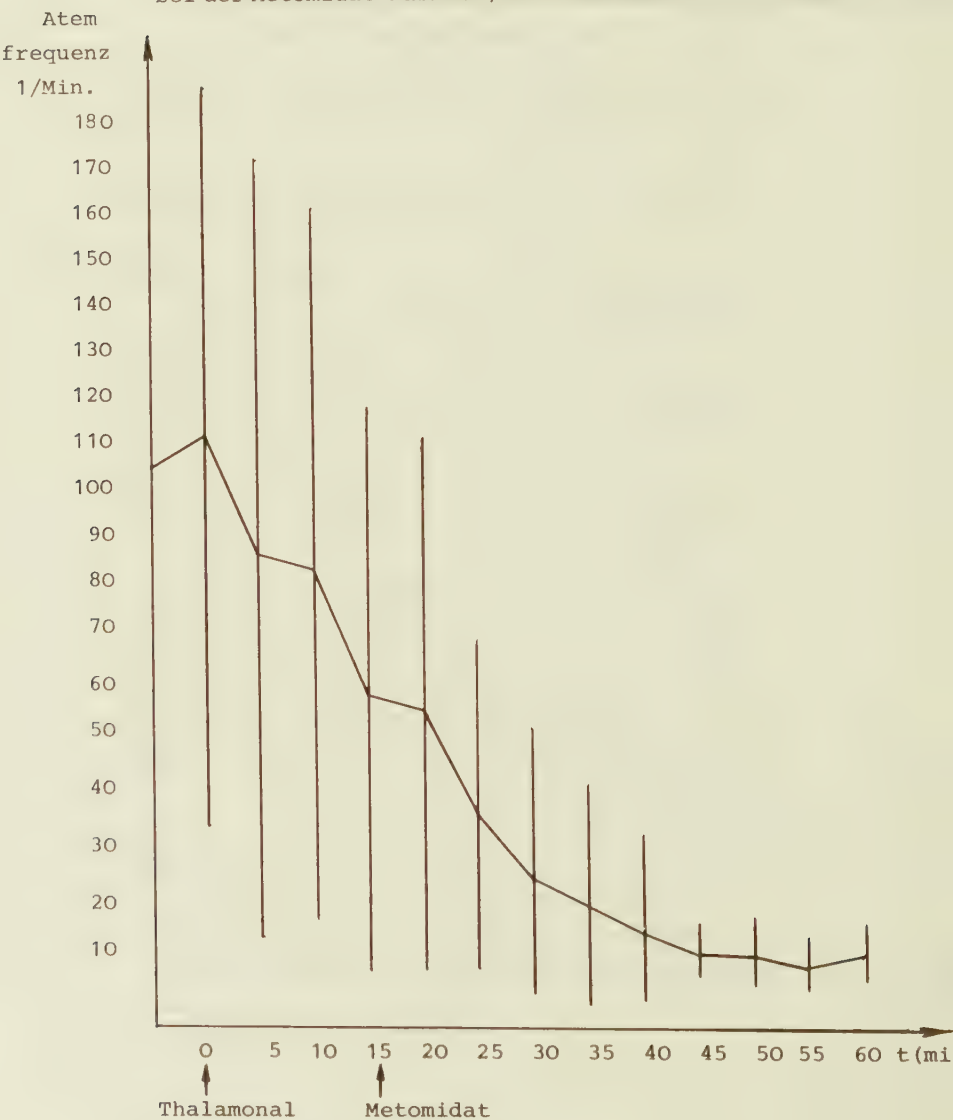


10. Ergebnisse der 3 Versuchsreihen

- von den beiden Versuchsreihen (Prämedikation Hypnorm^R; Propionyl-Promazin und Methadon) ist die Prämedikation mit Propionyl-Promazin und Methadon vorzuziehen.
- bei der Prämedikation mit Hypnorm^R wurde bei einem Tier nach der Metomidatgabe ein Atemstillstand verzeichnet.
- Muskelrelaxation und Analgesie waren bei allen drei Prämedikationsarten gut.
- bei der Prämedikation mit Thalamonal^R war das Toleranzstadium kürzer (17 - 25 Min.), dafür ist der Nachschlaf kürzer. (Durchschnitt 80 Min.)
- die Pulsfrequenz verzeichnete bei allen 3 Prämedikationsarten bei 23 % der Hunde, nach der Metomidatgabe, eine geringe Steigerung (Durchschnitt 26 Pulsschläge/Min.).
- Die Atmung war in den beiden ersten Versuchsreihen stabil und schwankte im Toleranzstadium zwischen 8 - 24/Min. Bei der Prämedikation mit Hypnorm wurde ein Atemstillstand (50 Sek.) verzeichnet. Bei der Prämediaktion mit Thalamonal^R stieg in 2 Fällen die Atemfrequenz nach der Metomidatgabe bis über 100/Min.
- der Temperaturabfall bis zum Wachwerden betrug bei Hypnorm^R 1,5°C, bei Propionyl-Promazin und Methadon 2,1°C und bei Thalamonal^R 1,3°C.
- als Begleiterscheinung sind in der Aufwachphase Myoklonien und Hyperakusie zu verzeichnen.

Abb. 6

Mittelwerte der Atemfrequenz mit Standardabweichungen
bei der Metomidat-Narkose, mit Thalamonal^R als Prämedikation



K L I N I S C H E U N T E R S U C H U N G E N

In der klinischen Erprobung der Kombinationen:

- Hypnorm^R - Metomidat
- Combelen^R - Polamivet^R - Metomidat
- Thalamonal^R - Metomidat

wurden insgesamt 30 Narkosen durchgeführt.

Die Dosierungen entsprachen denen der Hauptversuche.

Im Falle der Prämedikation mit Thalamonal^R betrug die Dosis Metomidat 5 mg/kg KGW i.v.

Im Falle einer Nachdosierung zur Verlängerung der Narkose wurde die Hälfte der Initialdosis Metomidat appliziert.

a) Prämedikation mit Hypnorm^R

Bei dieser Prämedikation mußte in den wenigsten Fällen (5) nachdosiert werden. Bei kleinen und nervösen Tieren war dies jedoch notwendig.

Die durchschnittliche Narkosedauer lag bei 30 Minuten, sie konnte durch eine Nachdosierung bis zu 90 Minuten verlängert werden. Die Atmung war ruhig und lag zwischen 12 - 20 Atemzüge pro Min. Der Puls war stabil und betrug im Durchschnitt 85 Pulsschläge pro Minute.

Die Muskelrelaxation und Analgesie war in allen Fällen gut. Bei 5 der 30 Patienten wurde kurz nach der Metomidatapplikation (innerhalb 60 Sek.) ein Atemstillstand unterschiedlicher Dauer (1 - 8 Min.) festgestellt. Nach Intubation begannen die Patienten in 2 Fällen spontan zu atmen, in 3 Fällen mußte 5 - 8 Minuten künstlich beatmet werden. Bei 3 Patienten waren in der Aufwachphase Myoklonien und Konvulsionen der Extremitäten und Nackenmuskulatur zu beobachten (3 - 7 Min.).

Eine Hyperakusie bestand in 80 % der Fälle.

Mit dieser Narkose wurden unter anderem folgende Operationen durchgeführt: operative Behandlung von Frakturen (Plattung), Entfernung von Knochenimplantaten, Entfernung von Haut- und Mammatumoren, Kastrationen von Rüden, Wundversorgungen, Zahnbehandlungen u.a.

b) Prämedikation mit Combelen^R - Polamivet^R

In 8 von 30 Fällen mußte mit Metomidat nachdosiert werden. Die durchschnittliche Narkosedauer liegt bei 35 Min., diese Zeit konnte bei Nachdosierungen um das zweifache verlängert werden. In allen Fällen waren Muskelrelaxation und Analgesie gut. Im Unterschied zu der Prämedikation mit Hypnorm^R war kein Atemstillstand zu verzeichnen. In 2 Fällen war eine Atemdepression von 60 - 90 Sek. Dauer auf 2 AZ/Min. zu bemerken, die sich jedoch von selbst ergab.

Bei einem Patienten waren in der Aufwachphase Myoklonien der Extremitäten zu beobachten. Die Dauer der Myoklonien betrug 8 Min. Der Puls war die ganze Narkosedauer über stabil und schwankte frequenzmäßig zwischen 75 - 110/Min.

Die Atmung war ruhig und schwankte zwischen 12 - 36 Atemzüge/Min.

Mit dieser Prämedikation und Metomidat als Hypnotikum wurden folgende Operationen durchgeführt: ZEPP-Operationen, Entfernung von Knochenimplantaten, Zehenamputationen, Zahnbehandlungen, Entfernungen von Haut- und Mammatumoren, Kastrationen u.a.

c) Prämedikation mit Thalamonal^R

Bei dieser Art von Prämedikation war die Toleranzdauer die kürzeste, sie betrug im Durchschnitt 15 Minuten. Bei 3 Tieren lag sie sogar unterhalb dieser Grenze (8-10 Min.)

In all den 30 Fällen waren Muskelrelaxation und Analgesie gut. Es wurde kein Atemstillstand verzeichnet.

Der Puls war stabil und lag durchschnittlich zwischen 100 - 120 Pulsschlägen/Min.

Die Atmung war unruhiger als bei den Prämedikationen mit Hypnorm^R bzw. Combelen^R-Polamivet^R und unterlag frequenzmäßig einer breiten Schwankung (12 - 60 Atemzüge/Min.) im Toleranzstadium.

In der Aufwachphase waren bei 4 Tieren für 2 - 5 Minuten Myoklonien der Vorderextremitäten zu beobachten.

Eine Hyperakusie wurde bei 15 Tieren festgestellt.

Mit dieser Narkose wurden ausschließlich kurze Eingriffe vorgenommen, wie: Entfernung von Hauttumoren, Wundversorgungen, Afterkrallenamputationen, Zahnbehandlungen.

d) Verlängerung einer Neuroleptanalgesie durch zusätzliche Injektion von Metomidat.

Klinisch erprobt wurde ferner die Möglichkeit, die Neuroleptanalgesie (Propionyl-Promazin 0,2 ml/10 kg KGW i.m. mit 0,4 ml/kg KGW Methadon i.m.) bei langedauernden Eingriffen mittels Metomidat zu verlängern.

Diese Verlängerung der NLA mit Metomidat kam bei 30 Patienten zur Anwendung. Metomidat wurde nach

den ersten Schmerzreaktionen den Patienten mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 50 mg/60 Sec. nach Wirkung i.v. appliziert. Dabei blieb die Atemfrequenz im Toleranzstadium stabil (8 - 16/Min.). Die Pulsfrequenz erhöhte sich nach der Metomidatgabe nicht (84 - 104/Min.).

Im Durchschnitt war die Dosis Metomidat 4 mg/kg KGW.

Das so wieder erreichte Toleranzstadium hielt durchschnittlich 40 Min. an. Diese Kombination kam bei langdauernden Eingriffen, wie: Osteosynthesen, Zepp-Operationen, Entfernung von Mammatumoren etc., zur Verwendung.

Diskussion

In den Vorversuchen, wobei Metomidat zur alleinigen Anwendung kam, wurde festgestellt, daß es als Monoanaesthetikum ungeeignet ist. Wie auch JANSSEN (1966) berichtete treten Erbrechen, Speicheln, Konvulsionen und Myoklonien regelmäßig auf. Das erstrebte Toleranzstadium ist von äußerst kurzer Dauer (3 - 5 Min.). Je höher man die Initialdosis wählt, um so schwerwiegender sind die Nebenerscheinungen (Tendenz zum Erbrechen über eine Stunde bei 10 mg Metomidat/kg KGW). Während ERHARDT (1976) bei 17 Versuchen mit Hypnorm^R als Prämedikation und Metomidat als Hypnotikum nie Atemstillstand oder Atemdepression beobachtete, so waren es ein Tier und 5 von 30 Patienten in meiner Versuchsreihe.

Die Prämedikation mit Combelen^R - Polamivet^R zeigt eine weitaus geringere atemdepressive Wirkung. Von 30 Patienten traten bei zweien eine Atemdepression für 60 Sek. ein (Atemfrequenz war auf 1 - 2 AZ/Min. reduziert).

Bei der Prämedikation mit Thalamonal^R wurde keine atemdepressive Wirkung festgestellt. Im Toleranzstadium liegt die Atemfrequenz etwas höher (durchschnittlich bei 40 AZ/Min.), als bei der Prämedikation mit Hypnorm^R beziehungsweise mit Combelen^R-Polamivet^R.

Die Atemfrequenz ist bei diesen drei Narkosen nach der Narkoseeinleitung durchschnittlich höher im Vergleich zur üblichen Schlafnorm von 20 AZ/Min. und sinkt erst im Laufe der Narkose auf physiologische Werte ab. Die Analgesie und Muskelrelaxation sind jedoch für chirurgische Zwecke als gut zu bezeichnen.

Bei den drei Versuchsreihen wurde kurz nach der Metomidatgabe ein geringgradiger Anstieg der Pulsfrequenz um durchschnittlich 30 Pulsschläge/Min. festgestellt.

Auch bei der am meist gebräuchlichsten Neuroleptanalgesie (Combelen^R - Polamivet^R) ist die Blutdrucksenkung mit einem Ansteigen der Pulsfrequenz verbunden. Dies ist auf die sympathikolytische Wirkung des Neuroleptikums zurückzuführen. Die so auftretende Blutdrucksenkung (10 - 20 %) ist bei gesunden Tieren unbedenklich. Vorsicht ist bei Patienten mit hohem Blutdruck, bei alten, kranken und anämischen Tieren geboten. Weitere Kontraindikationen sind Leber- und/ oder Nierenschäden. Deshalb besteht die Tendenz bei solchen Patienten Neuroleptika mit geringeren Auswirkungen auf den Kreislauf zu verwenden (z.B. Dehydrobenzperidol).

Die häufigste Nebenerscheinung waren Myoklonien. Während ERHARDT (1976) bei einem von 17 Hunden in der Aufwachphase Myoklonien beobachtete, so waren es zwei von den Versuchstieren bzw. drei der Patienten, welche in der Aufwachphase Myoklonien der Vorderextremitäten zeigten (bis 7 Min.).

Myoklonien wurden nicht nur bei der Prämedikation mit Hypnorm^R beobachtet, sondern auch bei der Prämedikation mit Combelen^R - Polamivet^R bzw. bei der Prämedikation mit Thalamonal^R. Bei Combelen^R - Polamivet^R wurden in der Aufwachphase bei 3 Tieren Myoklonien der Vorderextremitäten beobachtet (2 - 10 Min.).

Bei der Prämedikation mit Thalamonal^R waren bei einem Tier Myoklonien für 2 Min. in der Einschlafphase zu beobachten. In der Aufwachphase zeigten

drei Hunde Myoklonien der Vorderextremitäten (für 2,7 bzw. 30 Min.). Von den Patienten waren es vier die in der Aufwachphase Myoklonien der Vorderextremitäten zeigten.

Solche Myoklonien können aber auch im Zusammenhang mit anderen Narkosearten (z.B. Barbituratnarkose, Neuroleptanalgesie) zuweilen auftreten.

Der Temperaturabfall war bei der Prämedikation mit Thalamonal^R der geringste, er betrug im Mittel 1,3°C, während er bei der Prämedikation mit Hypnorm^R 1,5°C und bei der Prämedikation mit Combelen^R - Polamivet^R 2,1°C betrug. Der Temperaturabfall wurde nach Verabreichung der Prämedikation bis zum Wachwerden der Hunde verzeichnet. Während des Aufwachens bestand bei allen drei Prämedikationsarten auch eine Hyperakusie, am ausgeprägtesten bei der Prämedikation mit Combelen^R - Polamivet^R.

Die Dosierung von Metomidat beträgt 4 mg/kg KGW bei der Prämedikation mit Hypnorm^R bzw. Combelen^R - Polamivet^R. Im Falle der Prämedikation mit Thalamonal^R mußten 5 mg/kg KGW appliziert werden.

Bei den verschiedenen Prämedikationsarten war folgende durchschnittliche Narkosedauer zu registrieren:

- Hypnorm ^R	23	Min. (mit Schwankungen zwischen 17-40Min.)
- Combelen ^R -Polamivet ^R	39	Min. (mit Schwankungen zwischen 25-60Min.)
- Thalamonal ^R	19,8	Min. (mit Schwankungen zwischen 17-25Min.)

Die Nachschlafdauer beträgt bei:

- Hypnorm ^R	85 - 100	Min.
- Combelen ^R -Polamivet ^R	100 - 120	Min.
- Thalamonal ^R	70 - 80	Min.

Diese Art der Narkose erscheint gegenüber der Barbituratnarkose wegen der großen Dosierungsbreite (bis zu 7 - 8 mg/kg KGW) und des kürzeren Nachschlafes, von Vorteil.

Verglichen mit der am häufigsten verwendeten NLA (Combelen^R - Polamivet^R) besitzt diese Narkoseart den Vorteil einer kürzeren Zeitdauer (durchschnittlich 60 Sek.) bis zum Erreichen des Toleranzstadiums. Dies ist selbst im Falle einer i.v. Applikation von Combelen^R - Polamivet^R (oder Polamivet^R nach Prämedikation mit Combelen^R) nicht der Fall. Hier muß man durchschnittlich 3 - 5 Min. bis zum Erreichen des Toleranzstadiums warten. Der Nachschlaf ist gegenüber der Combelen^R - Polamivet^R - Narkose um 1/3 kürzer. Bei einer Überdosierung von Metomidat (mehr als 8 mg/kg KGW) kann der Nachschlaf jedoch auch von längerer Dauer sein. Bei der Prämedikation mit Combelen^R - Polamivet^R bis zu 3 - 4 Std. Während man bei 8 - 10 % der Patienten im Falle der NLA keine genügend tiefe Narkose erzielt, so hat man im Falle dieser Injektionsnarkose eine sichere Wirkung.

Die Metomidatinjektion ermöglicht auch auf relativ ungefährliche Weise, eine nicht mehr ausreichende NLA zu verlängern.

Mit Thalamonal^R als Prämedikation erzielt man eine Narkose von kurzer Dauer; geeignet für kurze Eingriffe wie Wundrevisionen, Ohren- oder/ und Schwänze koupieren. Die Nachschlafdauer ist kürzer als bei den üblichen Narkosearten (NLA, Barbituratnarkose) so daß eine kürzere Überwachungszeit nötig ist. Mit Combelen^R - Polamivet^R als Prämedikation können langdauernde Eingriffe wie Osteosynthesen

Exstirpation von Mammatumoren durchgeführt werden.
Hierbei ist die Nachschlafdauer im Verhältnis zur
Narkosedauer um durchschnittlich $\frac{1}{3}$ kürzer als
bei den üblichen Injektionsnarkotika.

Zusammenfassung

1. Es wurden die bei den Versuchen verwendeten Pharmaka: Metomidat, Hypnorm^R, Propionyl-Promazin, Methadon und Thalamonal^R, besprochen.
2. Die klinische Anwendung und Organbeeinflussung der obigen Pharmaka in der Human- und Veterinärmedizin, wurden dargelegt und beschrieben.
3. Es wurden Vorversuche zur Ermittlung der Wirkung und der Nebenerscheinungen des Hypnotikums Metomidat in alleiniger Anwendung bzw. mit Atropin als Prämedikation vorgenommen.
4. Metomidat als Narkotikum wurde jeweils mit Hypnorm^R, Propionyl-Promazin und Methadon bzw. Thalamonal^R als Prämedikation, in 3 Versuchsreihen von je 10 Tieren getestet.
5. Die therapeutische Dosis von Metomidat an Hand der drei Prämedikationen wurde bestimmt.
6. Die drei Narkosen wurden miteinander verglichen und besprochen.
7. Die klinischen Versuche wurden zusammenfassend je nach Prämedikation beschrieben.
8. Der Einfluß der Metomidatnarkose mit den unterschiedlichen Prämedikationen auf Atemfrequenz, Pulsfrequenz und Temperaturabfall wurde gemessen und die Nebenerscheinungen festgehalten.

9. Die Meßergebnisse wurden tabellarisch festgehalten und statistisch erläutert.

A. Die Einleitungsdosis beträgt bei der Prämedikation mit Hypnorm^R und Combelen^R - Polamivet^R 4 mg Metomidat/kg KGW

B. Im Falle einer Prämedikation mit Thalamonal^R beträgt die Einleitungsdosis 5 mg Metomidat/kg KGW.

C. Folgende durchschnittliche Narkosedauer wurde bei den verschiedenen Prämedikationsarten festgestellt:

- Hypnorm ^R	23	Min. (mit Schwankungen zwischen 17-40 Minuten)
- Combelen ^R -Polamivet ^R	39	Min. (mit Schwankungen zwischen 25-60 Minuten)
- Thalamonal ^R	19,8	Min. (mit Schwankungen zwischen 17-25 Minuten).

D. Die Nachschlafdauer beträgt bei:

- Hypnorm ^R	85 - 100 Minuten
- Combelen ^R -Polamivet ^R	100 - 120 Minuten
- Thalamonal ^R	70 - 80 Minuten

E. Die atemdepressive Wirkung (16,6% der klinischen Versuche bzw. 10 % der Versuchstiere) der Prämedikation mit Hypnorm^R wurde festgestellt.

F. Zur Verlängerung der Narkose wurde die Hälfte der Initialdosis von Metomidat appliziert.

G. Die häufigste Nebenerscheinung waren Myoklonien beim Erwachen. Die Dauer derselben ist im Durchschnitt kurz (2-7Min.). Die prozentuelle Verteilung ist wie folgt:

	Versuchstiere	Patienten
Hypnorm ^R	20%	10%
Combelen ^R -Polamivet ^R	10%	3,3%
Thalamonal ^R	10% + 30%	13.3%

Bei der Prämedikation mit Thalamonal^R zeigte eines der Versuchstiere in der Einschlafphase 2 Min. Myoklonien der Vorderextremitäten.

H. Die Atemfrequenz nahm bei der Prämedikation mit Hypnorm^R bzw, mit Propionyl-Promazin und Methadon erheblich ab, während sie bei der Prämedikation mit Thalamonal^R nur geringgradig abnahm (siehe Abb. 2,4,6).

I. Die Pulsfrequenz nahm kurz nach der Metomidat-applikation um durchschnittlich 30 Pulsschläge/Min. zu (siehe Abb. 1,3,5).

J. Die Körpertemperatur fällt durchschnittlich bei:

- Hypnorm^R - Metomidat um 1,5°C
- Propionyl-Promazin u.Methadon-Metomidat um 2,1°C
- Thalamonal^R - Metomidat um 1,3°C

10. Die Neuroleptanalgesie mit Propionyl-Promazin und Methadon kann mit Metomidat verlängert werden. Hierbei kann Metomidat die herkömmlichen Barbiturate ersetzen.

SUMMARY

1. Test results of the following drugs were described: Metomidate, Hypnorm^R, Propionyl-Promazine, Methadone and Thalamonal^R.
2. The clinical application and the influence of the above mentioned drugs on different organs in human and veterinary medicin were described.
3. Pilot studies were performed on the effects and side-effects of Metomidate allone and in combination with Atropin.
4. In 3 test series, each including 10 animals, Metomidate as a narcotic has been tested after premedication with Hypnorm^R, Thalamonal^R or the combination of Propionyl-Promazine with Methadone.
5. The therapeutic dose-level of Metomidate was established using the 3 different premedications.
6. The 3 combinations used for general anaesthesia were compared and discussed.
7. The clinical trials concering the different premedications were described.
8. The influence on respiratory frequency, puls rate and drop of temperature were measured using the three premedications combined with Metomidate. The side effects were described.

9. The above data were plotted in tables and tested statistically.

A. Using Hypnorm^R or Combelen^R and Polamivet^R as premedication 4 mg of Metomidate per kg body weight were required.

B. Using Thalamonal^R as premedication the dose of Metomidate increased to 5 mg per kg body weight.

C. The average time of general anaesthesia using the following premedication is as follows:

- Hypnorm ^R	23 min. (range 17-40min.)
- Combelen ^R -Polamivet ^R	39 min. (range 25-60min.)
- Thalamonal ^R	19,8 min. (range 17-25min.)

D. Recovering time is:

- Hypnorm ^R	85 - 100 min.
- Combelen ^R -Polamivet ^R	100 - 120 min.
- Thalamonal ^R	70 - 80 min.

E. Respiratory depressing effect was noticed following the premedication with Hypnorm^R (16,6% of the clinical trials and 10% of the experimental trials).

F. In order to prolongue the general anaesthesia half of the initial dose of Metomidate was reapplied.

G. Myoclonia was the most common side effect. On the average the duration of myoclonia was short (2-7 min.).

Percentage of animals with myoclonia:

	experimental animals	patients
- Hypnorm ^R	20%	10%
- Combelen ^R -Polamivet ^R	10%	3,3%
- Thalamonal ^R	10% + 30%	13.3%

One animal showed 2 min. myoclonia of the front extremities during the induction period, when Thalamonal^R and Metomidate were used.

H. Respiratory frequency decreased considerably when using Hypnorm^R respectively Propionyl-Promazine with Methadone. When Thalamonal^R was used as pre-medication respiratory rate decreased only slightly (figures 2,4,6).

I. After Metomidate application puls rate increased on the average 30 beates per min. (figures 1,3,5).

J. The following average drop in temperature were recorded:

- | | |
|--------------------------------------|-------|
| - Hypnorm ^R | 1,5°C |
| - Propionyl-Promazine with Methadone | 2,1°C |
| - Thalamonal ^R | 1,3°C |

10. The neuroleptanalgesia consisting of Propionyl-Promazine and Methadone, may be prolonged with Metomidate. Which means Metomidate may replace in this case the traditional barbiturates.

LITERATURVERZEICHNIS

- | | | |
|--|------|---|
| ALDER, A. | 1961 | Erfahrungen mit der NLA
Der Anaesthesist <u>10</u> , 321 |
| BECKER, M.
REGLINGER | 1974 | Die vergleichende Betrachtung der Vi-
talfunktionen nach Neuroleptika und
Narkosemittelapplikation beim Schwein.
Berlin, München Tierärztl. Wschr. <u>87</u> ,
165 - 170 |
| BOHN, F.K. | 1974 | Praxisreife Anaesthesie und Sedation
von Hund und Katze
Der prakt. Tierarzt <u>8</u> , 433 - 435 |
| BENZER, H.
FREY, R.
HÜGIN, W.
MAHRHOFER, O. | 1977 | Lehrbuch der Anästhesiologie, Reani-
mation und Intensivtherapie.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New York |
| BOLLWAHN, W.
HAZEM, A.A. | 1975 | Schnittentbindung der Sau unter flacher
Allgem. Narkose (Stresnil-Hypnodil-Kom-
bination) und Rückenmark-Anaesthesie.
Berlin, München Tierärztl. Wschr. <u>88</u> ,
281 - 284 |
| BRACKE, E. | 1970 | Beitrag zur Narkose des Geflügels
Vet.-med. Diss. Hannover |
| BRASS, W.
ENDLER, J.O. | 1974 | Untersuchungen zur Anaesthesie der Kat-
ze mit Fentanyl und Metomidat.
Kleintierpraxis <u>19</u> , 90 - 93 |

- | | | |
|---|------|---|
| CASTRO, G. de | | Neuroleptanalgesie |
| MUNDELEER, P. | 1962 | Cah. Anesth. <u>10</u> , 23 - 55 |
| CHRIST, K. | 1976 | Narkose der Katze mit Metomidat-Fentanyl
unter besonderer Berücksichtigung von
Atmung und Kreislauf.
Vet.-med. Diss. München |
| CORSSEN, G. | 1966 | NLA und extrakorporaler Kreislauf.
Fortschritte der NLA 139 - 142
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New York |
| DOBKIN, A.B.
LEE, P.K.Y. | 1965 | Neuroleptanalgesics: 1. Effect of Dro-
peridol, Fentanyl, Innovar, Benzquina-
mide, and Pentazocine on the Duration
of Thiopental-induced sleep in Dogs.
Can. Anaes. Soc, J., <u>12</u> , 76 - 80 |
| DOENIKE, A.
GABANYI, D.
LEMCE, H. | 1974 | Kreislaufverhalten und Myokardfunktion
nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica
Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anästhesist <u>23</u> , 108 - 115 |
| ERHARDT, W.
STENGER, D.
PFEIFFER, U.
NEUMANN, G.
BIRK, M.
PFEIFFER, H.G.
BLÜMEL, G. | 1976 | Die Fluanison-Fentanyl-(Hypnorm ^R) -Me-
tomidat-(Hypnodil ^R)-Narkose beim Hund.
22. Jahrestagung der WSAVA in Basel
4. - 6.11.1976 |
| FOUAD, K. | 1963 | Die Einwirkung von Combelen ^R und Pola-
mivet ^R auf das Blutbild des Hundes. |

- | | | |
|-----------------|------|---|
| HENSCHEL, W.F. | 1964 | Einführung in die NLA
Bremer Symposium über die NLA 5.Aufl. |
| HILLIDGE, C.J. | | Investigations of Azaperone-Metomidate |
| LEES, P. | | Anaesthesia in the Horse |
| SERRANO, L. | 1973 | The Vet. Rec. <u>93</u> , 307 - 311 |
| HILLIDGE, C.J. | | Influence of Azepromazine/Etorphine |
| LEES, P. | | and Azaperone/Metomidate on Serum |
| MULLEN, P.A. | | Enzyme Activities in the Horse |
| SERRANO, L. | 1974 | Res. Vet. Sci. <u>17</u> , 395 - 397 |
| HILLIDGE, C.J. | | Influence of Azaperone and Metomidate |
| LEES, P. | | on Cardiovascular and Respiratory |
| SERRANO, L. | 1975 | Functions in the Pony
Br. Vet. J. <u>131</u> , 50 - 64 |
| HÖHNE, E. | 1975 | Hypnorm ^R in der Kleintierpraxis.
Tierärztl. Umschau <u>30</u> , 351 - 354 |
| JAGENAU, A. | 1974 | Pneumokardiale Funktion während Aza-
peron-Metomidate-Änaesthesie bei Schwe-
nen
3e Congrès International (J.P.V.S.)
Lyon, 12. - 14. Juni |
| JAKUBOWSKI, H. | | Ein Beitrag zur Narkose des Schweines |
| LANG, E. | | Berlin, München Tierärztl. Wschr. <u>84</u> , |
| ROHLOFF, D. | | 414 - 417 |
| DIECKMANN, H.K. | 1971 | |
| JANSSEN PHARM. | 1962 | The Pharmacology of R 4263 (Phentanyl)
a potent short acting analgesic for i. |

v. use in anaesthesiology

Research Lab. Dr. C. Janssen

- | | | |
|--|------|---|
| JANSSEN PHARM. | 1966 | The Pharmacology of R 7315 (Metomidate)
Research Lab. Dr. C. Janssen |
| JANSSEN PHARM. | 1969 | Janssen research products information
service; Experiment no. 308
Research Lab. Dr. C. Janssen |
| JANSSEN PHARM. | 1971 | Residue data on Metomidate in pigs.
Research Lab. Dr. C. Janssen |
| KETTLER, D.
SONNTAG, H.
DONATH, U.
REGENSBURGER, D.
SCHENK, H.D. | 1973 | Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoff-
bedarf und Sauerstoffversorgung des
menschlichen Herzens und Narkoseein-
leitung mit Etomidate.
Anästhesist <u>23</u> , 116 - 121 |
| KREUSCHER, H.
FREY, R.
MAJJIDI, A. | 1966 | Die NLA
Deut. med. Wochenschrift
<u>90</u> , 158 - 163 |
| LAWIN, P. | 1965 | Alter Patient und Anaesthesie,
Der Anaesthesist <u>14</u> , 103 |
| MARSBOOM, R.
MORTELMANS, J. | 1963 | Some Pharmacological Aspects of Analge-
tics and Neuroleptics and their Use for
NLA in Primates and lower Monkeys.
Pergamon Press 1964, Reprinted from small
Animal Anaesthesia, Symp. London |

- MARSBOOM, R. Neuroleptanalgesia in Monkeys.
MORTELMANS, J. The Vet. Rec. 75, 132 - 133
VERCRUYSE, J. 1963
- MARSBOOM, R. The Use of Haloanisone and Phentanyl
VERSTRAETE, A. for NLA in Dogs.
THIENPONT, D. 1964 Brit. Vet. J. 120, 466 - 468
- MARSBOOM, R. Neuroleptanalgesia in Dogs.
VERSTRAETE, A. Research Lab. Dr. C. Janssen Hosp. for
THIENPONT, D. 1965 small domestic animals. State University
of Ghent-Belgium
- MERKENSCHLAGER, M. Schmerzausschaltung bei Laboratoriums-
HILLER, H.H. 1975 tieren.
Berlin, München Tierärztl. Wschr. 88,
289 - 295
- MÜLLER, R. 1976 Die Narkose des Hundes mit Ketamin-Xyla-
zin-Diazepam unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung von Atmung
und Kreislauf.
Ver.med. Diss. München
- OEPPERT, G. Erfahrungen bei Anwendung von Metomidat
CHRIST, K. 1975 zur Tetanusbehandlung bei Pferden.
Berlin, München Tierärztl. Wschr. 88,
367 - 369
- RUOF, H. 1950 Über analgetische Wirkungen an
Atemreflexen.
Diss. Tübingen U 50 7338

- | | | |
|------------------|------|---|
| ROZTOCIL, V. | | The Combination of Chlorpromazin and |
| NEMECEK, L. | | Metomidate for general Anaesthesia |
| PAVLICA, J. | 1972 | in the Dog. |
| | | Acta Vet. Brno, <u>41</u> , 393 - 399 |
| SCHAFER, W.K.A. | | A simple pneumatic cuff for occlusion |
| RENS, W. | | of small arteries in dogs, pigs and |
| JAGENEAU, A.H.M. | 1969 | sheep. |
| | | Pflügers Arch. <u>310</u> , 182 - 184 |
| SCHEBITZ, H. | | Zur Sedierung und Narkose beim Pferd |
| TRONICKE, R. | 1964 | Berlin, München Tierärztl. Wschr. <u>77</u> , |
| | | 93 - 97 |
| SCHEUNERT | | Lehrbuch der Veterinär Physiologie |
| TRAUTMANN | 1976 | Paul Parey-Verlag, Berlin-Hamburg |
| SCHMIDT, K. | 1966 | Zur Kreislaufwirkung der Komb. NLA. |
| | | Fortschritte der NLA 99 - 104 |
| | | Springer-Verlag |
| SERRANO, L. | | Influence of Azapoeperone/Metomidate |
| LEES, P. | | Anaesthesia on Blood Biochemistry |
| HILLIDGE, C.J. | 1976 | in the Horse. |
| | | Br.vet. J. <u>132</u> , 405 |
| SOMA, L.R. | | NLA produced by Fentanyl an Droperidol. |
| SHIELDS, D.R. | 1964 | J. Am. Med. Assoc. <u>145</u> , 435 - 437 |
| SYMDENS | 1974 | 20-te Jahrestagung der vet.med. Gesell- |
| | | schaft in Mannheim vom 7. - 9.11. |
| SZANTO, K. | | DBP und A.V. Block |
| SZABO, Z. | 1968 | Anästhesist <u>17</u> , 331 |

- TAEGER, A. 1967 Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung der i.p. und oralen Barbituratnarkose bei der Katze.
Vet.-med. Diss. München
- TEUSCHER, R. Die wichtigsten Operationen des Tier-
HAHN 1958 arztes in der Praxis.
Terra Verlag Konstanz
- TORNETTA, F.J. Liver function studies in Droperidol-
BOGER, W.P. 1964 Fentanyl Anaesthesia. 38th Congr. of
Int. Anaesth. Res. Soc. Las Vegas, Nev.
- VAN GESTEL, J. Anaesthesia with Metomidate and Fenta-
SYMOENS 1963 nyl in Cats. Tschr. diergeneesk, 99, 427-433
- VÖLKER, R. Eugen Fröhners, Lehrbuch der allgemeinen
KRAUSE, D. 1952 Therapie für Tierärzte.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- VOGEL, W. 1966 Über die Langzeitbehandlung mit Fentanyl
und DBP
Fortschritte der NLA 87 - 89
Springer-Verlag
- VOSS, U. 1959 Erfahrungen mit dem Tranquilizer Combelen
als Narkoseadjuvans in der Kleintierpraxis.
Vet.-med. Nachrichten 2, 152 - 161
- WESTHUES, M. Die Narkose der Tiere Bd. I. u. II.
FRITSCH, R. 1961 Paul Parey, Berlin, Heidelberg

- WAGENSOMMER, JO. 1963 Therapeutisch unerwünschte Wirkungen
der Neuroleptika.
Diss. Düsseldorf
- WIRTH, W. Zur Pharmakologie acylierter Pheno-
thiazin Derivate.
- GOSSWALD, R. 2. Mitteilung.
- LABER, W. 1959 Arch. intern. Pharmacodyn 123, 78-82
- WURSTER, H. 1969 Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung
bei der Neuroleptanalgesie des Hundes
mit Dehydrobenzperidol-Fentanyl (Thala-
monal^R) im Vergleich zu Combelen^R-Pola-
mivet^R
Vet.-med. Diss. München
- WURSTER, H. 1973 Zur Anästhesie beim Kaninchen
Berlin, München Tierärztl.Wschr. 86,
354 - 355
- YELNOSKY, J. A preliminary Report on the Use of a
Combination of Droperidol and Fentanyl-
Citrat in Vet.Medicine. Am. J. of Vet.
Res. 25, 1751 - 1756
- FIELD, W. 1964
- ZUYLEN, VAN, A.L. 1965 Die Beeinflussung der Nierenfunktion
durch die Neuroleptanalgesie mit Com-
belen^R-Polamivet^R bei Hunden.
Vet.-med. Diss. München

Nach Abschluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof.Dr. H. Schebitz, Vorstand der chirurgischen Tierklinik der Universität München, dafür danken daß ich diese Arbeit in seinem Hause und mit seiner gern gewährten Unterstützung anfertigen konnte.

Besonders muß ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Fritsch für die Überlassung des Themas und für die von ihm erhaltenen Ratschläge und Hinweise, bedanken.

Mein herzlichster Dank gilt Frau Dr. B. Kuhnt, sowie allen wissenschaftlichen Assistenten der chirurgischen Tierklinik der Universität München für die nützlichen Anregungen, die nötige Geduld, Toleranz und Hilfeleistungen.

Ferner möchte ich an dieser Stelle meinem Freund, dem angehenden Elektroingenieur, Wilhelm Braunecker, für seine Mithilfe bei der statistischen Auswertung herzlich danken.

LEBENS LAUF

Name:	Dietrich Franczuszki
Geboren:	3. Oktober 1952 in Temeschburg Banat/Rumänien
Eltern:	Stefan Franczuszki, Stricker- meister Irene Franczuszki, geb. Schiff
Schulen:	1959 - 1966 Volksschule Temeschburg 1967 - 1971 Humanistische Abteilung des Gymnasiums "Nikolaus Lenau"
Studium:	WS1971-SS1975 Tiermedizinische Hochschule des Agronomischen Instituts Temeschburg WS 1975 Tiermedizinische Fakultät an der Ludwig-Maximilians-Univer- sität München 1976 Staatsexamen Febr.-Dez.1977 Stipendiat auf Grund der Gra- duiertenförderung März-heute 1978 Verwalter einer wissenschaft- lichen Assistentenstelle an der chirurgischen Tierklinik der Universität München

